Vol. 42

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte *Hrsg.*

Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz

Bundesgesundheitsblatt
Gesundheitsforschung
Gesundheitsschutz

Bandinhalt
Band 42 1999

Mit der **Annahme eines Beitrags** zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Jeder **Autor**, der Deutscher ist oder ständig in der Bundesrepublik Deutschland lebt oder Bürger der Schweiz oder eines Staates der Europäischen Gemeinschaft ist, kann unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopietantiemen teilnehmen. Nähere Einzelheiten können direkt von der Verwertungsgesellschaft WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-80336 München, eingeholt werden.

Die Wiedergabe von **Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen** usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag *keine* Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf Richtigkeit geprüft werden.

Gesamtherstellung:
Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999
Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1999

Herausgeberinstitute

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Seestraße 10
D-13353 Berlin

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)
Thielallee 88–92
D-14195 Berlin

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)
Ostmerheimer Straße 220
D-51109 Köln

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information – DIMDI
Weißhausstraße 27
D-50939 Köln

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe (PEI)
Paul-Ehrlich-Straße 51–59
D-63225 Langen

Robert Koch-Institut (RKI)
Nordufer 20
D-13353 Berlin

Herausgeberbeirat

Interne Mitglieder

B. Bellach, *RKI Berlin* · **R. Burger,** *RKI Berlin* · **U. Gundert-Remy,** *BgVV Berlin*
U. Hagemann, *BfArM Berlin* · **G. Kreutz,** *BfArM Berlin* · **H. Lehmann,** *BZgA Köln*
J. Löwer, *PEI Langen* · **H.G. Schweim,** *DIMDI Köln* · **R. Seitz,** *PEI Langen*
J. Töppich, *BZgA Köln* · **B. Viell,** *BgVV Berlin*

Externe Mitglieder

M.P. Dierich, *Innsbruck* · **L. Gürtler,** *Greifswald* · **G. Hildebrandt,** *Berlin*
C. Hülße, *Rostock* · **R. Kahl,** *Düsseldorf* · **R. Klar,** *Freiburg* · **U. Koch,** *Hamburg*
H.W. Kreth, *Würzburg* · **H. Lange-Aschenfeldt,** *Berlin* · **B.W. Müller,** *Kiel*
R. Rosenbrock, *Berlin* · **I. Walter-Sack,** *Heidelberg* · **S.N. Willich,** *Berlin*

ISBN 978-3-662-37515-0 ISBN 978-3-662-38283-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-38283-7

Springer

Originalien und Übersichtsarbeiten

Apitzsch L → Schöneberg I
Auer F von: Das neue Transfusionsgesetz. Eine Darstellung der wesentlichen Aspekte 95

Badstübner D → Klare I
Baillot A → Heckler R
Bergmann H → Fock R
Bertz J: Risikofaktoren der Krebsentstehung aus fachlicher Sicht 326
Bigl S, Müller L, Pönitz G, Mickel C, Klapper B-M: Untersuchungen zur Epidemiologie der Borreliose im Freistaat Sachsen 1997. Verbreitung von Borrelia burgdorferi in Zecken 219
Blaha T, Stöhr K: Lebensmittelsicherheit als Kontinuum von der landwirtschaftlichen Urproduktion bis zum Verzehr 466
Bolt HM → Thier R
Brandstädt A → Wutzler P
Brandt P: Antibiotika-Resistenzgene als Marker in gentechnisch veränderten Pflanzen 51
Brüning Th → Thier R
Burchard GD Malariaschnelltests 643
Burger R → Kroczek R
Bußmann H → Fock R

Clemens R: Auf welche neuen Impfstoffe müssen wir uns vorbereiten? 319

Dieter HH → Roßkamp E
Dinger E → Thurm V
Dittmann S: Zielsetzung für den Beitrag industriell hochentwickelter Länder zur Impfprävention 294
Dortschy R → Thierfelder W

Eichhorn U → Wutzler P
Engel S → Thierfelder W
Exner M → Montag T
Exner-Freisfeld H, Miller V, Stamm S, Staszewski S, Stille W: Resistenzuntersuchungen im Therapiemanagement der HIV-Krankheit. Zur Diskussion um die Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 432

Färber I → Wutzler P
Fell G → Fock R
Finke E-J → Fock R
Fischer R → Thurm V
Fock R, Wirtz A, Peters M, Finke E-J, Koch U, Scholz D, Niedrig M, Bußmann H, Fell G, Bergmann H: Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten 389
Forßbohm M → Loddenkemper R
Frahm E → Pleischl S
Friese K → Schäfer A

Golka K → Thier R
Graul A, Keller-Stanislawski B: Hämovigilanz von Blutkomponenten. Meldungen an das PEI vom 1.1.1995 bis 15.11.1998 143
Grosch-Wörner I → Schäfer A
Grupp R: Schutzimpfungen in Deutschland 293

Hafner D → Kresken M
Haidinger G → Wallner P
Hallauer JF: Rechtliche und ökonomische Hindernisse von Schutzimpfungen 297
Hallauer JF: Sektorübergreifende Aufgabe der Zukunft 323
Hammer K, Rothkopf-Ischebeck M: Impfentwicklungsland Deutschland? 726
Hauer B → Loddenkemper R
Hebisch G → Schäfer A
Heckler R → Uphoff H
Heckler R, Baillot A: Neue Influenza A-Subtypen aus Hongkong - H5N1 und H9N2 769
Heckler R: Rückblick auf die Influenza-Saison 1998/99 753
Heiden M → Hilger A
Heiden M → Huber HM
Heiden M, Seitz R: Zulassung von Blutkomponenten zur Transfusion 150
Helbig B → Wutzler P
Heller G → Nowak C
Helmuth R: Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin 26
Hentschel W, Karius A, Heudorf U: Das Frankfurter Bleiprojekt 902
Hess J, Kaufmann St H E: Fortschritte in der Impfstoffentwicklung gegen Tuberkulose 706
Heudorf U → Hentschel W
Hilger A, Heiden M, Seitz R: „Künstliches Blut“: Entwicklung von Blutersatzstoffen auf Hämoglobinbasis. Hintergrund, Strategien und offene Fragen 113
Hof H: Listeriose. Was Ärzte über Infektionsrisiken und Erkrankungen wissen sollten 558
Hoffmann-Goldmayer A: Aufgabe und Verantwortung der niedergelassenen Ärzte bei Impfungen 300
Huber HM, Heiden M: Hämatopoetische Stammzellen. Zulassung und Out etat kontrollen 105
Hugger C → Schäfer A

Idel H: Malaria. Prophylaxe und reisemedizinische Bedeutung 402

Janitschke K: Pränatale Übertragung der Toxoplasmen von der Mutter auf das Kind 548
Just B → Lefèvre H

Kaesbach W: Impfen im nächsten Jahrtausend. Ausgewählte Vorträge des Workshops des Instituts für Gesundheits-System Forschung, 9. September 1998 in Frankfurt. Defizite im Impfwesen und Aufgaben der GKV 315
Karius A → Hentschel W
Kaufmann St H E → Hess J
Kaulfers P-M: Untersuchungen zur bakteriellen Kontamination von Wasser aus fest installierten Augenduschen 722
Keller-Stanislawski B → Graul A
Keller-Stanislawski B: Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts 308
Klapper B-M → Bigl S
Klare I → Witte W
Klare I, Konstabel C, Badstübner D, Werner G, Witte W: Glycopeptid-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 1998 847
Koch U → Fock R
Konstabel C → Klare I
Koss G → Tesseraux I
Kossow K-D: Hausärzte müssen als Impfmanager gestärkt werden 309
Kresken M, Hafner D, von Rosenstiel N: Zeitliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Mitteleuropa 17
Kroczek R, Burger R, Seitz R: Regelung des Blutspendewesens. Nationale und Europäische Einrichtungen, Vorschriften und Empfehlungen im Bereich der Transfusionsmedizin und Hämotherapie 100
Kühne S → Zünkler BJ
Kurth R → Pfleiderer M

Lange D → Thurm V
Lange H → Montag T
Langen U: Die Anwendung der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung auf Arzneimittel 639
Langer B → Pleischl S
Laufs R → Polywka S
Lauper U → Schäfer A
Lefèvre H, Walther-Wenke G, Just B: Leukozytendepletion 121
Leidsl J: Rolle des Öffentlichen Gesundheitsdienstes im Rahmen der Qualitäts-

kontrolle zum Impfwesen und zur Beseitigung von Impflücken 302
Leitzke S: Die Therapie der Influenza mit Neuraminidase-Inhibitoren 758
Ley S, Quast U, Reiter S: Qualifizierte reisemedizinische Beratung. Bedeutung, Anforderungen, Handlungsbedarf 377
Lichtenberg G → Nowak C
Loddenkemper R, Hauer B, Sagebiel D, Forßbohm M: Tuberkuloseepidemiologie in Deutschland und der Welt mit Schwerpunkt Osteuropa 683
Löwer J → Pfleiderer M
Lyytikäinen O → Thurm V

Mäde D → Thurm V
Marcus U: AIDS und HIV-Infektionen bei Frauen und Kindern in Deutschland 553
Marsen-Storz G → Münstermann U
Märthesheimer I → Pleischl S
Meckert C → Nowak C
Meinrenken W. Aufgaben der STIKO heute und morgen 311
Mickel C → Bigl S
Miller V → Exner-Freisfeld H
Montag T, Lange H, Schmidt U, Strobel J, Exner M: Bakterielle Kontamination von Blutkomponenten 132
Müller L → Bigl S
Müller WH: Reiselust statt Reisefrust. Prävention sexuell übertragbarer Infektionen bei Reisenden durch die BZgA – Konzepte, Maßnahmen, Erfahrungen und Perspektiven 412
Münstermann U, Marsen-Storz G: Informations- und Motivationskampagne: „Blut- und Plasmaspende. Jeder Tropfen hilft." Eine Initiative der BZgA unter der Schirmherrschaft der Bundesministerin für Gesundheit 118

Nassauer A Der Betriebsarzt im Spannungsfeld zwischen Schweigepflicht und Meldepflicht 481
Niedrig M → Fock R
Nowak C, Lichtenberg G, Heller G, Meckert C, Richter-Reichhelm H-B: Computergestützte Auswertung eines In-vitro-Transformationstests 717

Oppermann H → Thurm V
Öppling V: Einsatz bakterieller Impfstoffe beim Menschen. Ein Beitrag zur Verminderung von Antibiotika 64
Ott T → Zünkler BJ

Peters M → Fock R
Petersen L → Thurm V
Pfleiderer M, Löwer J, Kurth R: Influenza-Lebendimpfstoffe - eine Nutzen-Risiko-Bewertung 841
Pleischl S, Frahm E, Langer B, Märthesheimer I, Richter T, Szwezyk R, Schaefer B, Schwien U, Treder W: Ergebnisse eines Ringversuchs zum Vergleich zweier Nachweisverfahren für Legionellen in Wasserproben aus dem DIN ad hoc-Arbeitskreis „Legionellen" 650
Poethko-Müller C: Ecstasy. Neue pharmakologische und epidemiologische Erkenntnisse und deren praktische Bedeutung 187
Polywka S, Laufs R: Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder. Das Risiko der HCV-Übertragung durch Muttermilch ist gering 562
Pönitz G → Bigl S
Pöting A, Wörner B: Kriterien und Verfahren der Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel. Toxikologische und ernährungsmedizinische Aspekte 212
Probst J: Eine Vision 312
Prondzynski H von: Infektionsschutz: Die Maßnahmen der impfstoffherstellenden Industrie 305

Quast U → Ley S
Quast U: Mehr Aufklärung nötig: Hoher Nutzen von Impfungen und die extreme Seltenheit von Impfkomplikationen 308-309

Rasch G → Schöneberg I
Reiter S → Ley S
Richter T → Pleischl S
Richter-Reichhelm H-B → Nowak C
Riedmann K: Zusammenfassung der Diskussion 313
RKI: 10 Punkte-Programm zur Erhöhung der Impfbereitschaft und zur Steigerung der Durchimpfungsraten in Deutschland. Präambel 290
Rosenstiel N → Kresken M
Roßkamp E, Dieter HH: Entstehung von Bromat bei der Aufbereitung von Schwimm- und Badebeckenwasser. Gesundheitliche Bewertung 859
Rothkopf-Ischebeck M → Hammer K
Rüsch-Gerdes S: Moderne Aspekte der Mykobakteriendiagnostik 713

Sagebiel D → Loddenkemper R
Sauerbrei A → Wutzler P
Schaberg T: Behandlung der tuberkulösen Erkrankungen im Erwachsenenalter 694
Schaefer B → Pleischl S
Schäfer A, Friese K, Grosch-Wörner I, Lauper U, Hebisch G, Hugger C: Primäre Kaiserschnittentbindung mit und ohne antiretrovirale Prophylaxe und Prävention der materno-fetalen Transmission von HIV-1 569
Schleusener A: Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln 854
Schmidt U → Montag T
Schmitt H-J: Impfhindernisse in Deutschland im medizinisch-ärztlichen Bereich 311
Schmitz H: Dengue-Fieber 408
Schneeweiß B: Voraussetzungen für eine erfolgversprechende Impfstrategie in der Bundesrepublik Deutschland 310
Schneider RE „Ja zur Verantwortung, nein zur Schuldfrage." Ein Schuldspruch ohne Strafe und zwei Freisprüche im Prozess gegen drei französische Minister wegen AIDS-verseuchter Blutprodukte 657
Scholz D → Fock R
Schöneberg I, Rasch G, Apitzsch L: Reisebedingte Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Einzelfall-Erhebungen des RKI 381
Schopen M: Die Einführung der International Classification of Diseases (ICD-10) in Deutschland. Werkzeuge und Informationen im Internet 827
Schweiger B → Uphoff H
Schwien U → Pleischl S
Seehofer H: Schutzimpfungen in Deutschland – medizinisch notwendig, politisch akzeptiert? 292
Seher Ch → Thierfelder W
Seitz R → Heiden M
Seitz R → Huber HM
Seitz R → Kroczek R
Seitz R → Hilger A
Stamm S → Exner-Freisfeld H
Staszewski S → Exner-Freisfeld H
Steinheider G: Neue „Note for Guidance on the Pharmacodynamic Section of the SPC for Anti-Bacterial Medicinal Products, CPMP/EWP/520/96" 62
Stiehler M: AIDS- und Hepatitisprävention im sächsischen Justizvollzug. Risikosituation und Schutzmöglichkeiten 577
Stille W → Exner-Freisfeld H
Stöhr K → Blaha T
Strobel J → Montag T
Szwezyk R → Pleischl S

Tesseraux I, Koss G: Toxikologie von Methyl-tertiärer-Butylether (MTBE) als Bestandteil des Otto-Motoren-Kraftstoffes 332
Thier R, Golka K, Brüning Th, Bolt HM: Genetische Suszeptibilität im Hinblick auf

toxische Arbeitsplatz- und Umweltbelastungen 834
Thierfelder W, Seher Ch, Dortschy R, Engel S: Abnahme der Spermaqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften 471
Thurm V, Dinger E, Lyytikäinen O, Petersen L, Wiebelitz A, Lange D, Fischer R, Oppermann H, Mäde D: Infektionsepidemiologie lebensmittelbedingter Campylobacter-Infektionen. Untersuchung eines Ausbruchs in Sachsen-Anhalt mittels epidemiologischer, mikrobiologischer und molekularbiologischer Methoden 206
Treder W → Pleischl S

Uphoff H, Heckler R, Schweiger B: Klinische Diagnose und Therapie der Influenza 763

Vater G: Bestandsverminderung bei verwilderten Haustauben: Teil 1.
Bilanz mitteleuropäischer Stadtverwaltungen 911

Wallmann J : Antibakterielle Chemotherapie unter dem Aspekt der Antibiotikaresistenz 58
Wallner P, Haidinger G: Umwelt und Krebs aus der Sicht der österreichischen Bevölkerung 327
Walther-Wenke G → Lefèvre H
Werner G → Klare I
Wiebelitz A → Thurm V
Wirtz A, → Fock R
Witte W → Klare I
Witte W, Klare I: Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern. Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte 8
Wöbbeking H-J: Welchen Beitrag können Selbsthilfegruppen leisten? 306
Wörner B → Pöting A
Wutzler P, Färber I, Eichhorn U, Helbig B, Sauerbrei A, Brandstädt A: Zur Seroprävalenz von Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) in Thüringen 776

Zünkler BJ, Kühne S, Ott T: Kaliumkanäle und Kardiotoxizität von Arzneimitteln 631

Sachregister

α-Interferon-Therapie
- Hepatitis-C-Infektion FA 344

Actinobacillus-pleuropneumoniae (APP) TB 927
AIDS
- bei Frauen und Kindern in Deutschland L 553
AIDS
- - verseuchte Blutprodukte D 657
AIDS-Forschung
- Neue Entwicklungen und Trends in der. Zusammenfassung von Ergebnissen der ICAAC 1998 (San Diego, Sept. 98), des 36. Jahrestreffens der IDSA in Denver (Okt. 98), der AIDS-Konferenz in Glasgow (Nov. 98) und der ICDCD (St. Thomas, Virgin Islands, Dez. 98) TB 156
AIDS-Prävention
- Justizvollzug O 577
Antiarrhytmika O 631
Antibakterielle Chemotherapie
- Antibiotikaresistenz L 58
Antibiotika-Resistenzgene
- als Marker L 51
- Biologische Sicherheit von --n im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen Bek 975
- Gentechnik L 51
Antibiotikaresistenz
- antibakterielle Chemotherapie L 58
- bakterielle Impfstoffe L 64
- bakterielle Infektionserreger L 8
- Bakterienspezies in Mitteleuropa L 17
- Konferenz der Europäischen Union zur „Bedrohung durch --Mikroorganismen (Kopenhagen, 9.-10. Sept. 98)“ L 35
- Neue „Note for Guidance on the Pharmacodynamic Section of the SPC for Anti-Bacterial Medicinal Products, CPMP/EWP/520/96” L 62
- Umwelt L 37
- und Virulenz FA 70
- Veterinärmedizin L 26
Antiretrovirale Therapie
- Resistenzentwicklung FA 70
Arbeitsgruppe Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte
- Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln Bek 673
Arbeitsgruppe Textilien beim BgVV
- Bericht über die 9. Sitzung des Arbeitskreises „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und –farbmitteln“ TB 250
Arbeitskreis Blut des BMG
- Ergänzende Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zum Rückverfolgungsverfahren. Votum V 21, (30./31. August 1999). Bek 888
- Herstellung kontaminationssicherer Schlauchverbindungen bei Blutbeuteln Bek 366
- Stellungnahme zur Filtration von zellulären Blutpräparaten Bek 89
- Yersinia enterocolitica. Stellungnahme des -- Bek 613
- Zur Frage erhöhter Spendevolumina bei der Plasmapherese. Mitteilungen des -- Bek 182
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV
- Beurteilung von Lecithin-Präparaten. Stellungnahme des – Bek 967
- Lebensmittel oder Arzneimittel – Leitlinien für eine Abgrenzung Empf 360
- Nahrungsergänzungsmittel Empf 601
- Zinngehalt in Dosenkonserven Empf 84
Arbeitsplatz- und Umweltbelastungen
- genetische Suszeptibilität O 834
Arzneimittel
- FCKW-Halon-Verbots-Verordnung O 639
- Human --- Bek 454
- Kaliumkanäle und Kardiotoxizität O 631
- Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit --n Bek 673
Arzneimittelrisiken
- Ed 629
Arzneimittelzulassung
- Änderung des Zulassungsstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten: Juli bis Dezember 1998 Bek 452
- Änderung des Zulassungsstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten Januar-Juli 1999 897 Bek 897
ATP-empfindliche K+-(KATP)Kanäle
- O 631
Augenspülung
- bakterielle Kontamination O 722
Ausschuß für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)
- „DDT in US-Housings” Bek 88

Abkürzungen

Bek	Bekanntmachungen
BB	Buchbesprechungen
D	In der Diskussion
Ed	Editorial
Empf	Empfehlungen
FA	Forschung aktuell
H	Aus den Herausgeberinstituten
KB	Kongreßbericht
L	Leitthema
LB	Leserbrief
O	Originalien
TB	Tagungsbericht
TäB	Tätigkeitsbericht

Bakterielle Infektionen
- Bekämpfung TB 927
Bakterielle Kontamination
- Augenduschen O 722
Betriebsarzt
- Der -- im Spannungsfeld zwischen Schweigepflicht und Meldepflicht D 481
Blei
- Bleileitungen O 902
- Frankfurter Bleiprojekt O902
Blut
- „Künstliches" -- L 113
- Spendevolumina bei der Plasmapherese Bek 182
Blut- und Plasmaspende
- Ergänzende Empfehlungen zur Testung von -und zum Rückverfolgungsverfahren Bek 888
- Informations- und Motivationskampagne L 118
Blutbeutel
- kontaminationssichere -- Bek 366
Blutersatzstoffe
- Hämoglobinbasis L 113
Blutkomponenten
- bakterielle Kontamination L 132
- Hämovigilanz L 143
- Transfusion L 150
- Zulassung L 150
Blutprodukte
- AIDS -verseuchte -- D 657
- Ed 93
Blutspendewesen
- Regelungen L 100
Borrelien
- Borrelia burgdorferi O219
- Borrelienserologie FA 345
- Borreliose Epidemiologie O 219
Bromat
- Schwimm- und Badebeckenwasser O 859
BSE FA 74
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) H 2
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin H 3
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) H 4

Campylobacter jejuni O 206
Campylobacter-Infektionen
- Lebensmittel O 206
Candida albicans-Protease
- HIV-Protease-Inhibitoren FA 953
Chelatbildner
- Einsatz von -- in der Umweltmedizin? Bek 823
Chemotherapie
- antibakterielle -- L 58
- 9. Wartburgkolloqium der PEG für Chemotherapie und DVV TB 590
Columba livia domestica O 911
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen FA 74

DDT
- in US-Housings Bek 88
Dengue-Fieber L 408
Desinfektion
- von Trinkwasser Bek 181
Deutsche Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) Bek 282, 962
DIMDI
- ICD-10-Forum H 858
- Datenbank zur medizinischen Ethik H669
DIN ad hoc-Arbeitskreis „Legionellen"
- Ringversuchs zum Vergleich zweier Nachweisverfahren für Legionellen in Wasserproben O 650
Durchimpfungsraten L 290

Ecstasy O 187
Enterokokken
- Glycopeptid-resistente O 847
Enzephalitis
- 5th International Potsdam Symposium TB 586
- spongiforme Enzephalopathie FA 421
Epidemiologie
- Borreliose O 219
- Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) O 776
Ernährungsmedizin
- Neuartige Lebensmittel O 212
Ethik
- neue Datenbank zur medizinischen Ethik bei DIMDI H 669

FCKW-Halon-Verbots-Verordnung
- Arzneimittel O 639
Filtration
- von zellulären Blutpräparaten Bek 89-91
Formaldehyd
- und Human-Biomonitoring Bek 820
Frankfurter Bleiprojekt O 902
Fremdstoffmetabolismus O 834
Fumonisine
- in Lebensmitteln Empf 161

Genaustausch
- Bakterien FA 72
Genetik-Workshop
- 4. -- des Robert Koch-Instituts 2/99 in Berlin TB 864
Genetische Suszeptibilität
- im Hinblick auf toxische Arbeitsplatz- und Umweltbelastungen O 834
Genotypisierung
- Enterokokken O 847
Gentechnik
- in Pharmakologie und Pharmazie TB 864
- Lebensmittel Empf 449
- Pflanzen Bek 975; L 51
Gentechnikgesetz
- TäB 256
Geschlechtsdifferenzen
- hinsichtlich HIV-Viruslast FA 950
Gesundheitsvorschriften
- internationale -- L 389
GLP-Bundesstelle
- GLP-Info. 7. Ausgabe TB 245
Glutathionstransferase (GST) O 834
Glycopeptidresistenz
- Enterokokken O 847
Guillain-Barré-Syndrom FA 346

Haemophilus influenzae b L 64
Hämatopoetische Stammzellen L 105
Hämorrhagische Fieber
- virusbedingte (Ebola, Marburg, Lassa, Krim-Kongo) L 389
Hämotherapie L 100
Hämovigilanz
- Blutkomponenten L 143
Haustauben
- Bestandsverminderung O 911
HBV-Resistenzentwicklung
- unter Behandlung mit Nukleosidanaloga FA 803
Helicobacter pylori
- Kinder FA 583
Hepatitis-A-Ausbrüche
- Eindämmung FA 74
Hepatitis B
- Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte Bek 735
- Inzidenzschätzungen USA FA 349
Hepatitis-B-Dauerträger
- Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen durch --. Ein Beitrag zur Wahrnehmung von Grundrechten D 428
Hepatitis C
- -Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte Bek 971
- Neue europäische Konsensus-Empfehlungen zur antiviralen Therapie der -- Empf 604
Hepatitis-C-Infektion
- -α-Interferon-Therapie FA 344
- -Schimpansen FA 732
Hepatitis-C-Infizierte
- Zur Frage der Beschäftigung --r in der Lebensmittelherstellung Empf 507
Hepatitis-C-Virus
- Interferon-Resistenz FA 948
- Mutter-Kind-Übertragung L 562
- Replikation FA 949
- Stillen L 562-568
Hepatitisprävention
- Justizvollzug O 577-582

Herpes simplex
- FA 479
- 9. Wartburgkolloqium der PEG für Chemotherapie und DVV TB 590
- Impfschutz FA 803-804
- Infektionen -Immunprophylaxe FA 479
- Typenspezifische Antikörper O 776
- Virus Typ 1 und Typ 2 (HSV-2), Seroprävalenz O 776; Reaktivierung FA 479
HIV
- Ed 185
- Infektion: Sexualverhalten und Schwangerschaft FA 584
- Infektionen bei Frauen und Kindern in Deutschland L 553
- Infektionen: immunologische Mechanismen FA 75
- Krankheit: Resistenzuntersuchungen im Therapiemanagement der --. Zur Diskussion um die Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) D 432
- materno-fetale Transmission L 569
- Nef in Makrophagen FA 953
- Protease-Inhibitoren: Candida albicans-Protease FA 953
- Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung in Entwicklungsländern FA 348
- Rückbesinnung auf das Immunsystem Ed 185
- Superinfektion: HIV-2/Makaken-Modell FA 949
- Therapie FA 585
- Übertragung: Stillen FA 805
Verringerung drogenbedingter Schäden TB 922
Human-Arzneimittel
- mit neuen Wirkstoffen Bek 454

ICD-10
- International Classification of Diseases (ICD-10) O 827
Immundefizienz-Virus-Infektionen
- Seronegative -- bei Menschen und Rhesusaffen FA 346
Immunsuppression TB 877
Immunsystem
- Rückbesinnung auf das -- Ed 185
- Schwangerschaft FA 583
Impfen
- Impfbereitschaft L 290
- 10 Punkte-Programm L 290
- Ed 289
- Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts L 308
- Hausärzte L 309
- niedergelassene Ärzte L 300
- Sektorübergreifende Aufgabe der Zukunft L 323
- Selbsthilfegruppen L 306
- Vision L 312
- Vorschau ins nächsten Jahrtausend L 315
- Impfentwicklungsland Deutschland O 726
- Impfhindernisse Deutschland L 311
- Impfkampagnen bei Hepatitis-A-Ausbrüchen FA 74
Impfkomplikationen
- Aufklärung L 308
Impflücken
- Rolle des Öffentlichen Gesundheitsdienstes L 302
Impfnebenwirkung
- Guillain-Barré-Syndrom FA 346
Impfprävention
- Beitrag industriell hochentwickelter Länder L 294
Impfstoffe
- bakterielle L 64
- Haemophilus influenzae b L 64
- neue --L 319
- Pneumokokken L 64
- Impfstoffentwicklung Tuberkulose L 706
- Impfstoffherstellende Industrie L 305
- Impfstrategie Deutschland L 310
Impfungen
- gegen Salmonelleninfektionen bei Nutztieren TB 253
- Schutz-, rechtliche und ökonomische Hindernisse L 297
Impfungen
- Wirksamkeit von --FA 426
Impfwesen
- Defizite und Aufgaben der GKV L 315
Infektionsepidemiologie
- Campylobacter-Infektionen O 206
Infektionskrankheiten
- Klima, Wetter FA 423
- Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser -- L 389
- USA FA 348
Infektionsschutz
- impfstoffherstellende Industrie L 305
Influenza
- Ed 751
- Verhütung und Bekämpfung. Merkblatt für Ärzte Bek 176
- klinische Diagnose und Therapie L 763
- Medikamente FA 345
- Neuraminidase-Inhibitoren L 758
- Influenza A-Subtypen aus Hongkong - H5N1 und H9N2 L 769
- Influenza-Chemotherapie L 758
- Die Therapie der Influenza mit Neuraminidase-Inhibitoren L 758
- Influenza-Epidemiologie O 841
- Influenza-Lebendimpfstoffe und Totimpfstoffe O 841
- Influenza-Saison -Rückblick auf 1998/99 L 753
Influenza-Virologie
- O 841
- Influenzavirus bei Schweinen TB 927
Informations- und Motivationskampagne
- „Blut- und Plasmaspende. Jeder Tropfen hilft." L 118
Innenraumluft
- Richtwerte für die --. – Quecksilber Empf 168
- Richtwerte für die --. Die Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC-Wert) Empf 270
Innenraumlufthygiene-Kommission des UBA
- „DDT in US-Housings" Bek 88
- Reinigung in Schulgebäuden nicht vernachlässigen Bek 672
- Innenraumluftqualität Empf 270
Innenraumluftverunreinigungen
- durch Bauprodukte TB 356
- Zusammenfassung der Ergebnisse der 6. WaBoLu-Innenraumtage, Berlin, 10.-12.5.1999 TB 943
Institut für Gesundheits-SystemForschung
- Impfen im nächsten Jahrtausend. Workshop 9. September 1998 in Frankfurt L 315
Interferon-Resistenz
- Hepatitis-C-Virus FA 948
International Classification of Diseases (ICD-10)
- Einführung in Deutschland O 827
Intrauterine Infektion
- Varizella Zoster FA 584
In-vitro-Transformationstests
- computergestützte Auswertung O 717

Jenaer Symposium, 15.
- Respiratorische Erkrankungen des Kalbes und Zoonosen der Wiederkäuer TB 226
Jenaer Symposium, 16.
- Respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Schweine TB 927
Justizvollzug
- AIDS- und Hepatitisprävention O 577

Kaiserschnittentbindung
- Primäre -- mit und ohne antiretrovirale Prophylaxe L 569
Kaliumkanäle
- Kardiotoxizität O 631-
Keratoconjunctivitis epidemica
- -- Erkennung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte Bek 284
Kinderlosigkeit
- Spermaqualität O 471
Klima FA 423
Kommission „Human Biomonitoring" des UBA
- Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin.

Stellungnahme der -- Empf 599
- Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der
- Bek 823
- Formaldehyd und Human-Biomonitoring. Stellungnahme der --Bek 820
- Referenzwerte für HCB, ß-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch Empf 533
- Statusbericht zur Hintergrundbelastung mit Organochlorverbindungen in Humanblut Empf 446
- Stoffmonographie - Pentachlorphenol. Gemeinsame Stellungnahme der -- und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/ Ambulanzen (AK UMB/UMA) Bek 968
- Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut Empf 511
- Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring Werte (HBM) Empf 522

Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" am RKI
- Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge Bek 610
- Bericht über die Arbeit der Beratenden -- TäB 593

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI
- Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern. Mitteilung der -- Bek 612
- Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern (Überarbeitete Mitteilung der --) Bek 734
- Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter assoziierter Harnwegsinfektionen Empf 806
- Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen Empf 954

Konnatale Infektionen Ed 547
Kontamination
- Blutkomponenten L 132

Kosmetische Mittel -O 854
- 58. Sitzung der Kommission für -- des BgVV am 29. April 1999 in Berlin TB 883

Kosteneffektivität
- Rotavirus-Impfung FA 72

Kostenübernahme
- Resistenzuntersuchungen im Therapiemanagement der HIV-Krankheit. Zur Diskussion um die -- durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) D 432

Krankenhaushygiene-Kommission
- Zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien TäB 789

Krebs
- und Umwelt aus der Sicht der österreichischen Bevölkerung O 327

Krebsentstehung
- Risikofaktoren O 326

Krebspatienten
- Überlebensaussichten Ed 465

Kunststoffe
- Gesundheitliche Beurteilung Bek 280

Langzeitaufenthalte in tropischen Ländern
- Kinder FA 426

Lärm
- TB 354

Lebensmittel
- Fumonisine in -- des deutschen Marktes Empf 161
- Neuartige, Sicherheitsbewertung O 212
- Trichlorethylen in --n Empf 165
- Überlegungen zur Festsetzung einer Bagatellgrenze für gentechnisch veränderte Bestandteile in --n Empf 449

Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
- Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des --es. 198. Mitteilung; Stand 1.10.98 Bek 280
- Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des --es. 199. Mitteilung Bek 740
- Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des --es. 200. Mitteilung Bek 817
- Untersuchung von Kunststoffen, soweit sie als Bedarfsgegenstände im Sinne des --es verwendet werden. 59. Mitteilung Bek 814

Lebensmittelherstellung
- Zur Frage der Beschäftigung Hepatitis-C-Infizierter in der -- Empf 507

Lebensmittel-Monitoring
- Warenkorb für das -- in der Bundesrepublik Deutschland Empf 77

Lebensmittelsicherheit O 466
Lebensmittelüberwachung Bek 282
Lecithin-Präparate
- Beurteilung von --n Bek 967

Legionellen O 650
Leukozytendepletion L 121
Listeriose
- Mutter-Kind-Übertragung L 558

Lyme-Borreliose
- 5th International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases. Berlin, 26.-27.02. 1999 TB 586

Malaria
- Schwangerschaft FA 422

Malaria-bedingte Sterblichkeit
- Resistenzentwicklung FA 69

Malaria-Prophylaxe
- FA 427
- Reisemedizin L 402

Malariaschnelltests
- O 643

Masern, Mumps und Röteln
- im europäischen Vergleich FA 422

Medizinische Dokumentation
- International Classification of Diseases (ICD-10) O 827

Meningokokken
- Nationales Referenzzentrum für -- TäB 783
- Resistenzentwicklung FA 69

Merkblatt für Ärzte
- Hepatitis B - Erkennung, Behandlung und Verhütung Bek 735-Hepatitis C - Erkennung, Behandlung und Verhütung Bek 971
- Influenza – Verhütung und Bekämpfung. Bek 176
- Keratoconjunctivitis epidemica – Erkennung und Verhütung. Bek 284
- Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung. Bek 606
- Trichinellose. Erkennung, Behandlung und Verhütung. Stand 13.08.1999 Bek 893

Methyl-tertiärer-Butylether (MTBE)
- Otto-Motoren-Kraftstoff O 332

Mettwürste
- Bundesweite Erhebung zum mikrobiologischen Status von frischen streichfähigen -- Bek 965

Milch
- Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Sulfonamiden in -- Bek 86
- Sulfadimidin- und Chloramphenicol-Rückstände in -- Bek 281

Mückenstiche FA 424
Mutter-Kind-Übertragung
- Hepatitis-C-Virus L 562
- HIV FA 348; L 553, 559
- HIV-Prophylaxe FA 804
- Kaiserschnittentbindung L 569
- Listeriose L 558
- Toxoplasmen L 548
- von Infektionserregern Ed 547

Muttermilch
- Hepatitis-C-Virus L 562

Mykobakteriendiagnostik
- Moderne Aspekte der L 713

N-Acetyltransferase (NAT2)
- zO 834

Neuraminidase-Inhibitoren L 758
Novel Food
- Sicherheitsbewertung O 212

Nukleosidanaloga
- HBV-Resistenzentwicklung FA 803
- Nebenwirkungen FA 951
- zellulärer Resistenzmechanismus FA 952

Öffentlicher Gesundheitsdienst
- Impfwesen L 302
Ökologisches Management
- Haustauben O 911
Otto-Motoren-Kraftstoff
- Methyl-tertiärer-Butylether (MTBE) O 332

Pandemie
- Influenza A-Subtypen L 769
Papillomaviren
- Tumor-Suppressorproteine FA 75
Paratyphus L 381
Paul-Ehrlich-Institut H 5
Pentachlorphenol
- Stoffmonographie Bek 968
Pest L 389
Pharmakologisch wirksame Substanzen
- in kosmetischen Mitteln O 854
Plasmapherese Bek 182
Pneumokokken L 64
Polymorphismus
- genetischer -- O 834
Potsdam Symposium
- 5th International -- on Tick-borne Diseases. Berlin, 26.-27.02.1999 TB 586
Präimplantationsdiagnostik/ Gendiagnostik TB 864
Prävention
- sexuell übertragbarer Infektionen L 412
Präventions- und Kontrollstrategien
- in der Krankenhaushygiene TäB 789

Quarantäne
- L 389
Quecksilber
- Richtwerte für die Innenraumluft. -Empf 168

Raumlufttechnische Anlagen
- Anforderungen an -- in Krankenhäusern Bek 734
Referenzzentrum
- Nationales --, für Meningokokken - Jahresbericht 1998 TäB 783
- Nationales -- für Staphylokokken TäB 499
Reisemedizin
- Beratung L 377
- Dengue-Fieber L 408
- Einzelfall-Erhebungen des RKI L 381
- Geschichte und Zukunft Ed 375
- Malaria- Prophylaxe L 402
- reisebedingte Erkrankungen in Deutschland L 381
- sexuell übertragbare Infektionen L 412
Respiratorische Erkrankungen
- des Kalbes und Zoonosen der Wiederkäuer TB 226
- -- und Zoonosen der Schweine TB 927
Retroviruskonferenz
- Ed 185
- 6. -- 1999 in Chicago KB 436, 486
Ringversuche
- Legionellen O 650
Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG
- 11. Mitteilung: Bestimmung von Sulfonamiden in Milch – Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung (Routineverfahren). Bek 86
- 12. Mitteilung. „Suchverfahren auf das Vorhandensein von Sulfadimidin- und Chloramphenicol-Rückständen in Milch – Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem" Bek 281
- 13. Mitteilung. Bestimmung und Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren. Bek 622
Robert Koch-Institut
- H 6
Rohmilch
- Campylobacter jejuni O 206
Rotavirus-Impfung
- Kosteneffektivität FA 72

Salmonella Typhimurium
- Stämme MvP101 und MvP103 (HH104) mit Mutationen in den Genen sseD bzw. sseC Bek 92
Salmonelleninfektionen
- bei Nutztieren TB 253
Salmonellose
- in Deutschland 1997. O 196
Schimpansen
- Hepatitis-C-Infektion bei -- FA 732
Schulgebäude
- Reinigung in -- nicht vernachlässigen Bek 672
Schutzimpfungen
- in Deutschland L 293
- in Deutschland, Notwendigkeit L 292
- rechtliche und ökonomische Hindernisse L 297
Schwimmbadewasser
- Bromat O 859
Sentinel-Studie
- Salmonellose O 196
Seuchenhygiene
- L 389
Sexuell übertragbare Infektionen
- Reisemedizin L 412
Sexuelles Risikoverhalten
- FA 425
Shigellose
- Reisen L 381
Somatischer Gentransfer
- TB 864
Spermaqualität
- Abnahme O 471
Spongiforme Enzephalopathien
- bei Schafen FA 421
Stadthygiene
- Haustauben O 911
Stammzellen
- Hämatopoetische L 105
Staphylococcus aureus-Infektionen
- Behandlungsansätze FA 72
Staphylokokken
- Ergebnisse der Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums für TäB 499
STIKO
- Aufgaben L 311
Streptococcus pneumoniae
- L 64
Sulfadimidin-
- und Chloramphenicol-Rückstände in Milch – „Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem" Bek 281
Sulfonamide
- Bestimmung und Nachweis von -- in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren. Bek 622
- Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von -- in Milch Bek 86
Sulfonylharnstoffrezeptor
- O 631
Suszeptibilität
- Genetische -- O 834

Textilhilfsmittel und -farbmittel
- Gesundheitliche Bewertung von -- TB 250
Torsades de Pointes O 631
Toxoplasmose
- bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung Bek 606
- Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge Bek 610
- pränatale Übertragung L 548
- und Schwangerschaft TäB 593
Transformationstests
- In-vitro--- O 717
Transfusionsgesetz
- Neues -- L 95
Transfusionsmedizin
- Blutspendewesen L 100
Transgene Tiermodelle TB 864
Transplantationsmedizin TB 864
Trichinellose
- Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte. Stand 13.08.1999 Bek 893
Trichlorethylen
- in Lebensmitteln Empf 165
Trinkwasser
- Bleileitungen O 902
- Einsatz von UV-Anlagen zur Desinfektion von Bek 181

- Qualitäts- und Handlungsziele zum Schutz des --s Ed 901
Trinkwasserkommission des UBA
- Anforderungen an Trinkwasserressourcen zum Schutz der Trinkwassergewinnung. Empfehlung des UBA nach Anhörung der --Bek 969
- Einsatz von UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser. 2. Mitteilung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der -- Bek 181
Trinkwasserressourcen
- Anforderungen an -- zum Schutz der Trinkwassergewinnung Bek 969
Tropenkrankheiten L 389
Tuberkulose
- L 64
- bekämpfung nach der Jahrtausendwende Ed 681
- epidemiologie in Deutschland L 683
- epidemiologie in Osteuropa L 683
- im Erwachsenenalter L 694
- Impfstoffentwicklung L 706
- Standardtherapie L 694
- therapie Resistenzproblematik FA 73
Tumor-Suppressorproteine
- Papillomaviren FA 75
Typhus
- Reisen L 381

Varizella Zoster
- Intrauterine Infektion FA 584
Verkehrslärm
- TB 354
Verringerung drogenbedingter Schäden
- 10th International conference on the reduction of drug related harm. 21.-25. März 1999 in Genf TB 922
Virologie
- 100 Jahre -- TB 350
Virulenz
- und Antibiotikaresistenz FA 70

WaBoLu-Innenraumtage
- Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen. Zusammenfassung der Ergebnisse der 6. -- , Berlin, 10.-12.5.1999. TB 943
- Innenraumluftverunreinigungen durch Bauprodukte. Zusammenfassung der Ergebnisse der 5. -- in Berlin vom 11. bis 13.5.1998. TB 356
Wartburgkolloqium
- 9. -- der PEG für Chemotherapie und DVV: Herpes genitalis – eine medizinische und soziale Herausforderung. Eisenach, 14.-16. September 1998 TB 590
Wassergefährdende Stoffe
- Einstufung -- Bek 367, 546, 744, 970
Wassergefährdungsklassen
- Verzeichnis der von der Geschäftsstelle der KBwS als nachvollziehbar bestätigten Selbsteinstufungen in -- (WGK). Stand: 31.12.1998 Bek 368
Wasserproben
- Legionellen O 650
Wasserqualität
- Augenduschen O 722
Wetter FA 423

Xenotransplantation
- TB 864
- 1999 Ed 825

Zecken
- TB 586
Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)
- Biologische Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen. Stellungnahme der -- Bek 975
- Stellungnahme der - zur Einstufung der Salmonella Typhimurium Stämme MvP101 und MvP103 (HH104) mit Mutationen in den Genen sseD bzw. sseC Bek 92
- Tätigkeitsbericht der --. 8. Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.01. bis 31.12.1997 TäB 256
- 8. Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.01. bis 31.12.1997 TäB 256
Zoonosen TB 226

Berichte

10th International conference on the reduction of drug related harm
21.-25. März 1999 in Genf 922
100 Jahre Virologie 350
4. Genetik-Workshop des Robert Koch-Instituts 2/99 in Berlin 864
5th International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases: Tick-borne Encephalitis and Lyme-Borreliosis 586
58. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel des BgVV am 29. April 1999 in Berlin 883
9. Wartburgkolloqium der PEG für Chemotherapie und DVV: Herpes genitalis – eine medizinische und soziale Herausforderung. Eisenach, 14.-16. September 1998 590
Bekämpfung bakterieller Infektionen – eine ständige Aufgabe des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Respiratorische Erkrankungen des Kalbes und Zoonosen der Wiederkäuer 226
Bekämpfung bakterieller Infektionen-eine ständige Aufgabe des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Schweine 927
Bericht über die 9. Sitzung des Arbeitskreises „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln“ 250
Bericht über die Arbeit der Beratenden Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am RKI 593
Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen. Zusammenfassung der Ergebnisse der 6. WaBoLu-Innenraumtage, Berlin, 10.-12.5.1999 943
Ergebnisse der Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken im Jahr 1998 499
GLP-Info. 7. Ausgabe 245
Impfung und Competitive Exclusion gegen Salmonelleninfektionen bei Nutztieren 253
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken - Jahresbericht 1998 783-788
Neue Entwicklungen und Trends in der AIDS-Forschung. Zusammenfassung von Ergebnissen der ICAAC 1998 (San Diego, Sept. 98), des 36. Jahrestreffens der IDSA in Denver (Okt. 98), der AIDS-Konferenz in Glasgow (Nov. 98) und der ICDCD (St. Thomas, Virgin Islands, Dez. 98) 156
Tätigkeitsbericht der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS). 8. Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.01. bis 31.12.1997 256-269
Verkehrslärm erhöht Streß und gefährdet die Gesundheit 354
Xenotransplantation . Minisymposium am 16.4.1999 im Paul-Ehrlich-Institut 877
Zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien in der Krankenhaushygiene 789-801
Zusammenfassung der Ergebnisse der 5. WaBoLu-Innenraumtage in Berlin vom 11. bis 13.5.1998. Thema: Innenraumluftverunreinigungen durch Bauprodukte 356

Bekanntmachungen und Empfehlungen

Bekanntmachungen

Arbeitsgruppe Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte
- Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln 673

Arbeitskreis Blut
- Filtration von zellulären Blutpräparaten. Stellungnahme 89; Zur Frage erhöhter Spendevolumina bei der Plasmapherese Mitteilungen 182; Herstellung kontaminationssicherer Schlauchverbindungen bei Blutbeuteln. Stellungnahme 366; Yersinia enterocolitica. Stellungnahme 613; Ergänzende Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zum Rückverfolgungsverfahren. Votum V 21 888;

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Änderung des Zulassungsstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten Juli bis Dezember 1998 452; Human-Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen (1998) 454; Änderung des Zulassungsstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten Januar-Juli 1999 897

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
- Deutsche Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) 282, 962; Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes: 198. Mitteilung; Stand 1.10.98. 280; 199. Mitteilung 740; 200. Mitteilung 817; Untersuchung von Kunststoffen, soweit sie als Bedarfsgegenstände im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes verwendet werden (59. Mitteilung) 814; BgVV und RKI: Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge 610; Bundesweite Erhebung zum mikrobiologischen Status von frischen streichfähigen Mettwürsten 965; Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV. Beurteilung von Lecithin-Präparaten 967; Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG:11. Mitteilung: Bestimmung von Sulfonamiden in Milch – Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung (Routineverfahren) 86; 12. Mitteilung. „Suchverfahren auf das Vorhandensein von Sulfadimidin- und Chloramphenicol- Rückständen in Milch – Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem“ 281; 13. Mitteilung. Bestimmung und Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren 622;

Institut für Wassser-, Boden- und Lufthygiene des UBA
Einstufung wassergefährdender Stoffe 367, 546, 744, 970; „DDT in US-Housings“. Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) 88; Einsatz von UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser. 2. Mitteilung des UBA nach Anhörungen der Trinkwasserkommission des UBA 181; Verzeichnis der von der Geschäftsstelle der KBwS als nachvollziehbar bestätigten Selbsteinstufungen in Wassergefährdungsklassen (WGK), Stand: 31.12. 1998. 368

Kommission „Human Biomonitoring“ des UBA
- Formaldehyd und Human-Biomonitoring. Stellungnahme der –820; Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der -- 823; Stoffmonographie - Pentachlorphenol. Gemeinsame Stellungnahme der -- und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/ Ambulanzen (AK UMB/ UMA) 968

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI
- Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern. Mitteilung der –612; Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern (Überarbeitete Mitteilung der --) 734

Merkblätter für Ärzte
- Influenza – Verhütung und Bekämpfung 176; Keratoconjunctivitis epidemica – Erkennung und Verhütung 284; Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung 606; Hepatitis B - Erkennung, Behandlung und Verhütung 735; Trichinellose. Erkennung, Behandlung und Verhütung. Stand 13.08.1 999, 893; Hepatitis C - Erkennung, Behandlung und Verhütung 971

Robert Koch-Institut
- Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS). Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung der Salmonella Typhimurium Stämme MvP101 und MvP103 (HH104) mit Mutationen in den Genen sseD bzw. sseC 92; RKI und BgVV: Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge 610; Biologische Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen. Stellungnahme der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) 975

Umweltbundesamt
- Reinigung in Schulgebäuden nicht vernachlässigen 672; Formaldehyd und Human-Biomonitoring 820; Anforderungen an Trinkwasserressourcen zum Schutz der Trinkwassergewinnung. Empfehlung des UBA nach Anhörung der Trinkwasserkommission des UBA 969

Empfehlungen

BgVV
Warenkorb für das Lebensmittel-Monitoring in der Bundesrepublik Deutschland 77
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV
Zinngehalt in Dosenkonserven 84
BgVV
Zinngehalt in Dosenkonserven
AK Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des --84
Fumonisine in Lebensmitteln des deutschen Marktes 161
Trichlorethylen in Lebensmitteln 165
Richtwerte für die Innenraumluft – Quecksilber 168
Richtwerte für die Innenraumluft. Die Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC-Wert) 270
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger des BgVV Lebensmittel oder Arzneimittel – Leitlinien für eine Abgrenzung 360
Komm. „Human-Biomonitoring“ des UBA
Statusbericht zur Hintergrundbelastung mit Organochlorverbindungen in Humanblut 446
Überlegungen zur Festsetzung einer Bagatellgrenze für gentechnisch veränderte Bestandteile in Lebensmitteln 449
Zur Frage der Beschäftigung Hepatitis C-Infizierter in der Lebensmittelherstellung 507

WaBoLu, Komm „Human Biomonitoring“ des UBA
Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut 511
WaBoLu, Komm „Human Biomonitoring“ des UBA
Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring Werte (HBM) 522
WaBoLu, Komm „Human Biomonitoring“ des UBA
Referenzwerte für HCB, ß-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch 533
WaBoLu
Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des UBA 599
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV Nahrungsergänzungsmittel 601
BgVV
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV. Nahrungsergänzungsmittel 601
Neue europäische Konsensus-Empfehlungen zur antiviralen Therapie der Hepatitis C 604
Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter assoziierter Harnwegsinfektionen 806
Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI
Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen 954
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV
Beurteilung von Lecithin-Präparaten. Stellungnahme des -- 967

Buchbesprechungen

Becher H, Steindorf K et al.: Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen 959
Becher S, Wehrmann-Kececioglu S: Lexikon der Arbeitsmedizin 401
BgVV Informationsschrift zu „Lebensmittel und Gentechnik“ 768
Blasius H, Cranz H: Arzneimittel und Recht in Europa 217
Blasius H, Müller-Römer D, Fischer J: Arzneimittel und Recht in Deutschland 217
Boisserée/Oels/Hansmann: Immissionsschutzrecht 435

Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE: Retroviruses 84

Darai G (Hrsg.) et al.: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen 244
Delbrück H: Ernährung für Krebserkrankte 840
Deutsch H: Medizinrecht. Arztrecht, Arzneimittelrecht und Medizinprodukterecht 104
Dominiak P, Harder S et al.: Goodman & Gilman Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie 731

Feiden K, Pabel H-J: Arzneimittelrecht (CD-ROM) 286
Fischer J, Englert N, Seifert B: Luftverunreinigungen und geruchliche Wahrnehmungen unter besonderer Berücksichtigung von Innenräumen 269

Heinrich J et al.: Soziale Ungleichheit und umweltbedingte Erkrankungen in Deutschland – Empirische Ergebnisse und Handlungsansätze 661; Kommentar zur Rezension 662
Hofmann F: Die Pest in Sankt Urban 953
Hurrelmann K (Hrsg.): Gesundheitswissenschaften 349

Internet-Adressen Medizin. Search offline - find online (CD-ROM) 802

Knapp V, Hansis M: Die Wunde 603

Pschyrembel - Therapeutisches Wörterbuch 205
Pudel W, Müller MJ (Hrsg.): Leitfaden der Ernährungsmedizin 314

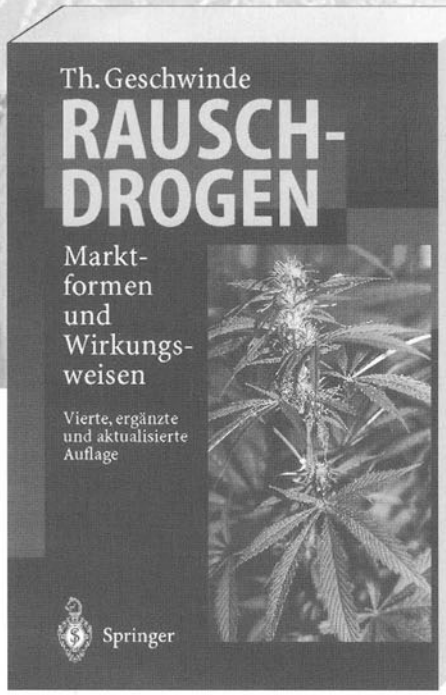
Raply R, Walker JM (Hrsg.): Molecular Biomethods Handbook 910
Reichart PA, Gelderblom HR: Die HIV-Infektion und ihre oralen Manifestationen - Virologische Grundlagen, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte im zahnärztlichen Handeln 960
Remke H: Krankheitsprävention durch Ernährung. Ein Leitfaden für Ärzte, Pharmazeuten, Biologen, Ernährungswissenschaftler und Studierende 359

Scholz H: Kommunikation im Gesundheitssystem. Handbuch zur Konfliktvermeidung 846
Schorn H (Hrsg.): Medizinprodukte-Nomenklatur (UMDNS) 99
Schröder P: Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen 568
Schütte H, Heidenreich B, Beusmann V: Nutzung der Gentechnik im Agrarsektor der USA - die Diskussion von Versuchsergebnissen und Szenarien zur Biosicherheit 863
Stamadiadis-Smidt H et al.: Das Genom-Puzzle – Forscher auf der Spur der Erbanlagen 532
Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes 411

Umweltbundesamt Bericht, Band 2/99: Durchführung eines Risikovergleichs zwischen Dieselmotoremissionen und Ottomotoremissionen hinsichtlich ihrer kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Wirkungen 886

Weilandt C: Menschen mit HIV und AIDS – Ressourcen, Belastung und Bewältigung 218
Werner GT: Kleine Touristik- und Tropenmedizin 638
Westblom TU et al.: Gastroduodenal Disease and Helicobacter pylori. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment 660
Wichmann HE: Lungenkrebsrisiko durch Radon in der Bundesrepublik Deutschland (West) 670
Winter G: Die Prüfung der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen. Recht und Genehmigungspraxis 478

Aus der Praxis *für die* Praxis



Th. Geschwinde

Rauschdrogen

Marktformen und Wirkungsweisen

Der Rauschdrogenkonsum und Arzneimittelmißbrauch ist nach wie vor ein ernstes Problem. Mitarbeiter im Bereich der Drogenmißbrauchsbekämpfung stehen vor der Aufgabe, immer mehr Drogen und Ausweich- oder Zusatzmittel erkennen und zuordnen zu müssen.
Dieses Buch wendet sich an Juristen, Kriminalbeamte, Psychologen, Sozialarbeiter und andere Berufsgruppen, die in der täglichen Praxis mit Rauschdrogen und ihren Wirkungen auf Körper und Psyche konfrontiert sind. Auch der nicht naturwissenschaftlich ausgebildete Leser erhält mit diesem Nachschlagewerk eine praktische Anleitung zur Einordnung der verschiedenen Aspekte einer bestimmten Rauschdroge im Vergleich mit anderen Substanzen. In die Neuauflage wurden die jüngsten Entwicklungen in diesem Gebiet eingearbeitet.

4., erg. u. aktual. Aufl. 1998. XXII, 746 S. 10 Abb. Brosch.
DM 198,-; öS 1446,-; sFr 179,-
ISBN 3-540-63858-X

Inhaltsübersicht:

- **Psychodysleptica:** Cannabis/Hanf. Halluzinogene.
- **Narkotica:** Opium und Opiate. Kawa-Kawa.
- **Stimulantia:** Cocain. Aufputschmittel.
- **Ausweichmittel:** Barbiturate. Nichtbarbiturale Hypnotica. Psychopharmaka. Starkwirksame Analgetica und Antitussiva. Schnüffel- und Inhalationsstoffe.

Springer-Verlag · Postfach 14 02 01 · D-14302 Berlin
Tel.: 0 30 / 82 787 - 2 32 · http://www.springer.de
Bücherservice: Fax 0 30 / 82 787 - 3 01 · e-mail: orders@springer.de
Zeitschriftenservice: Fax 0 30 / 82 787 - 4 48 · e-mail: subscriptions@springer.de

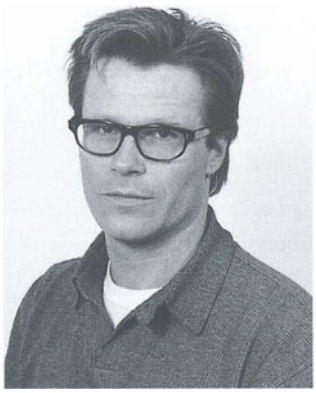
Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. d&p · 5275/MNT/V1a

Springer

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 1 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Ein neuer Anfang für das Bundesgesundheitsblatt – mit einem alten Thema



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Sie halten hier die erste Ausgabe des „neuen" Bundesgesundheitsblattes in den Händen. Ich hoffe, daß Ihnen das neue Erscheinungsbild zusagt und Sie zur Lektüre animiert. Die ergänzenden Untertitel „Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz" stehen für die Absicht, nicht nur Beiträge und Verlautbarungen aus den Herausgeberinstituten zu publizieren, sondern ein offenes Forum zu werden – vor allem für anwendungsorientierte Beiträge, die sich mit aktuellen Fragestellungen des Gesundheitsschutzes, der Krankheitserkennung, -vermeidung und -bekämpfung beschäftigen. Lösungen für die zunehmend komplexer werdenden Probleme im Gesundheitswesen können immer weniger von einzelnen Akteuren vorgeschrieben werden, und seien es obere Bundesbehörden, sie müssen im Dialog mit allen Beteiligten gesucht und gefunden werden. Die Grundlage für alle Maßnahmen und Lösungsansätze sollte jedoch nach Möglichkeit die wissenschaftliche Beschreibung und Analyse der entsprechenden Problemfelder darstellen.

Daß diese erste Ausgabe ganz überwiegend um ein Thema – die Antibiotikaresistenz – kreist, ist nicht ganz charakteristisch für die neue Konzeption, angesichts der Bedeutung des Themas aber durchaus zu rechtfertigen. Die Problematik der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika ist zudem ein gutes Beispiel für die Vielschichtigkeit von Public Health-Problemen bei sich stetig verändernden Rahmenbedingungen und Globalisierungstendenzen, die vor Krankheitserregern nicht haltmachen. Es bietet damit gleichzeitig auch eine Gelegenheit, die verschiedenen Blickwinkel vorzuführen, von denen aus sich die Herausgeberinstitute, die einleitend in dieser ersten Ausgabe kurz vorgestellt werden, mit Gesundheitsfragen und Fragen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes beschäftigen.

Obwohl die Beiträge zum Themenschwerpunkt schon beinahe den Rahmen einer normalen Ausgabe des „Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz" sprengen, bleiben noch immer wichtige Aspekte unerwähnt - so u.a. Informationen darüber, was an neuen Substanzen und therapeutischen Ansatzpunkten in den nächsten Jahren zu erwarten ist.

Die meisten heute in der Krankenversorgung Tätigen sind in einer Zeit aufgewachsen, in der das Problem Infektionskrankheiten weitgehend gelöst schien. Jetzt müssen wir feststellen, daß diese Lösung, wie die meisten anderen von Menschen erdachten Problemlösungen, Haken und Ösen hat. Zunächst einmal sollte man sich vergegenwärtigen, worauf Schmidt, Feuerpfeil und andere in ihrem Beitrag zurecht hinweisen: der Mensch hat die Antibiotika nicht erfunden, sondern lediglich entdeckt. Und auch die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen ist nichts Neues: Mikroorganismen haben immer Wege gefunden, mit für sie ungünstigen Umgebungsbedingungen fertig zu werden. Die uns heute bedrängenden Probleme fangen da an, wo es um den großflächigen Einsatz, die Verwendung und Verwertung von Entdeckungen geht. Das reicht im Falle der Antibiotika vom ungezielten, z.T. unnötigen Einsatz ohne gesicherte Indikation beim Menschen bis zur Verwendung subtherapeutischer Dosen als „Leistungsförderer" bei der Haltung von Nutztieren. Aber selbst wenn es gelingen sollte, den Antibiotikaeinsatz zu reduzieren und rationaler zu gestalten, werden immer Situationen bleiben, die Resistenzentwicklung provozieren, sei es mangelnde Verfügbarkeit der geeigneten Medikamente, unzureichende Diagnostik oder zu wenig Sachverstand. Resistenzentwicklung kann daher nur verzögert, nie ganz verhindert werden. Das bedeutet, daß Erforschung und Entwicklung neuer Formen und Möglichkeiten der Kontrolle von Krankheitserregern eine permanente Herausforderung bleiben werden.

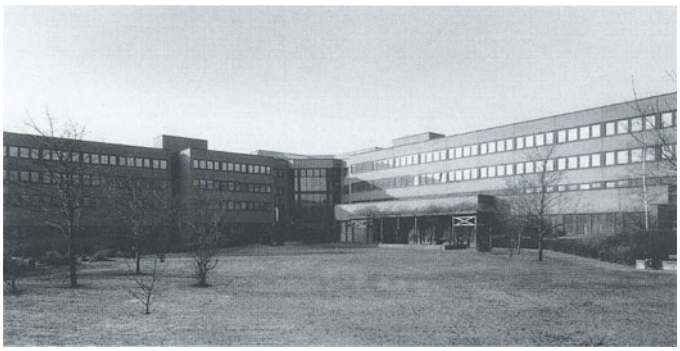
Ihr
Ulrich Marcus

Dr. Ulrich Marcus
Redaktion Bundesgesundheitsblatt -
Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz,
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 2–7 © Springer-Verlag 1999

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Mit dem Gesetz zur Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens (GNG) wurde das BfArM am 1.7.1994 errichtet. Der Sitz der Behörde wird mit dem Regierungsumzug von Berlin nach Bonn verlegt. Ein erster Teil der Mitarbeiter des BfArM wird voraussichtlich im Oktober 1999 in Bonn seine Arbeit aufnehmen.



Gegenwärtig sind über 800 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen in neun Fachabteilungen, der Verwaltung, der Gruppe Steuerung und zwei direkt der Institutsleitung unterstellten Bereichen tätig.

Ziele und Aufgaben

Zu den gesetzlich definierten Aufgaben des BfArM gehören der Vollzug des Arzneimittelgesetzes, die Überwachung des legalen Verkehrs mit Betäubungsmitteln und Grundstoffen, die Risikobewertung von Medizinprodukten sowie die fachliche Beratung der Bundesregierung.

Einen Schwerpunkt der Arbeit bildet die Zulassung von Fertigarzneimitteln. Seit Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes (AMG) 1978 müssen Fertigarzneimittel ein Zulassungsverfahren durchlaufen, bevor sie auf den Markt kommen. Dabei wird der Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der angemessenen pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels geprüft und bei Vorliegen der gesetzlichen Zulassungsvoraussetzungen dem pharmazeutischen Unternehmer die beantragte Zulassung erteilt. Diese ist auf fünf Jahre befristet. Zulassungsverlängerungen werden auf Antrag und nach erneuter Überprüfung erteilt. Auch Änderungen von bestehenden Arzneimittelzulassungen müssen dem BfArM angezeigt werden. Orientiert am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand und unter Zugrundelegung der arzneimittelrechtlichen Regelungen wird ihre Zulässigkeit beurteilt.

Durch Verordnungen und Richtlinien der Europäischen Union sind zwei neue Zulassungsverfahren für Arzneimittel eingeführt worden, das zentrale und das dezentrale Zulassungsverfahren in der EU. Neben den nationalen Zulassungsverfahren stellen diese europäischen Verfahren, die in einem engen zeitlichen Rahmen durchgeführt werden müssen, hohe Anforderungen sowohl an die fachliche als auch an die organisatorische Kompetenz des BfArM.

Für die große Zahl der sogenannten „Altarzneimittel", darunter fallen diejenigen Produkte, die bereits vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes auf dem Markt waren, waren ebenfalls Zulassungen zu beantragen. Dieses Verfahren der „Nachzulassung" ist im Gange.

Neben der Zulassung von Fertigarzneimitteln wird die Registrierung von homöopathischen Arzneimitteln im Institut durchgeführt. Das BfArM erfaßt und bewertet zentral für die Bundesrepublik Deutschland, sofern nicht das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz oder das Paul-Ehrlich-Institut betroffen sind, Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und führt Maßnahmen nach dem Stufenplan durch. Bei Bekanntwerden von Arzneimittelrisiken wird nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung darüber entschieden, ob eine Einschränkung oder ein Widerruf der Zulassung erforderlich ist, um Gefahren vom Verbraucher abzuwenden.

Die Aufgabe der Überwachung des legalen Verkehrs mit Betäubungsmitteln und Grundstoffen wird durch die Bundesopiumstelle, eine Fachabteilung des BfArM, wahrgenommen. Erlaubnisserteilung, Genehmigungen für Im- und

Export gehören ebenso zu den durchzuführenden Tätigkeiten wie die Kontrolle der Erlaubnisinhaber vor Ort.

Mit Inkrafttreten des Medizinproduktegesetzes am 1.1.1995 fällt die Risikobewertung von Medizinprodukten in den Zuständigkeitsbereich des BfArM. So werden beobachtete und gemeldete Risiken von Medizinprodukten zentral erfaßt, ausgewertet, beurteilt und die insoweit erforderlichen Maßnahmen koordiniert.

Die Forschung des BfArM konzentriert sich zum einen auf die gesundheitliche Vorsorge zum Schutz der Verbraucher (Suchtproblematik, Medizinprodukte), zum anderen auf die Interaktionen von Arzneimitteln, die vor allem unerwünschte und nicht vorhersehbare Arzneimittelnebenwirkungen verursachen. Angesichts der umfangreichen administrativen Aufgaben konnten bisher nur in beschränktem Umfang eigenständige Forschungsleistungen erbracht werden. Deshalb werden wichtige Projekte durch Zuwendung von Forschungsgeldern an namhafte externe Institutionen vergeben. ❐

Die wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung (vor allem des Bundesministeriums für Gesundheit), der Bundesländer, der Europäischen Gemeinschaft, der Weltgesundheitsorganisation, der Welternährungsorganisation und anderer internationaler Gremien machen einen wesentlichen Teil der Arbeit des Bundesinstitutes aus. So müssen auf vielen Fachgebieten, in denen die Bundesregierung Rechtsvorschriften erlassen oder ändern will, wissenschaftliche Vorfragen geklärt werden. Aber auch für die Durchführung der bestehenden Gesetze ist es häufig unerläßlich, daß spezieller wissenschaftlicher Sachverstand eingeholt wird, bevor Entscheidungen getroffen werden, die den Handlungsspielraum der Bürger u. U. erheblich einschränken können. Hierfür erarbeitet das Bundesinstitut auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse Empfehlungen, Ratschläge und Richtlinien, die als Leitschnur für Fachleute anderer Institutionen, z. B. in Industrie und staatlichen Behörden dienen können.

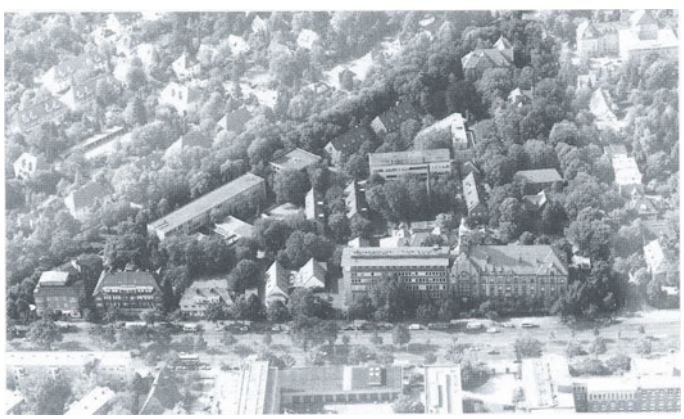
Die Tatsache, daß Probleme im Bereich des gesundheitlichen Verbraucherschutzes bei zunehmender internationaler Verflechtung nicht an nationalen Grenzen haltmachen, zwingt konsequenterweise zur stetigen Fortentwicklung der internationalen Zusammenarbeit. Einen wachsenden Stellenwert hat dabei die fachliche Kooperation mit Organen und Gremien der Europäischen Union. Bei einer Vielzahl wissenschaftlicher Gremien der Europäischen Union hat das BgVV im Rahmen von Regelungsvorhaben auf europäischer Ebene eine beratende Funktion. Daneben hat die Bundesrepublik Deutschland bei ihren Entscheidungen im Bereich des gesundheitlichen Verbraucherschutzes in vielen Fällen Beschlüsse internationaler Institutionen zu berücksichtigen, die durch international besetzte wissenschaftliche Gremien vorbereitet werden. Wissenschaftler des BgVV nehmen an den Beratungen solcher Gremien als sachverständige Delegierte teil und bringen ihr Fachwissen ein. ❐

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) ist eine selbständige Bundesoberbehörde mit rund 900 Mitarbeitern im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Errichtet wurde das Institut im Juni 1994 als eine der drei Nachfolgeeinrichtungen des Bundesgesundheitsamtes.

Ziele und Aufgaben

Das Bundesinstitut hat den Auftrag, Risiken für die Gesundheit von Mensch und Tier früh zu erkennen, diese zu bewerten, zu begrenzen und im Rahmen seiner gesetzlichen Kompetenzen vorbeugend tätig zu sein. Hieraus resultieren die wesentlichen Aufgaben im Bereich Forschung, Beratung und beim Vollzug zahlreicher Rechtsvorschriften.



Zentrales Thema ist die Verbesserung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes im Hinblick auf Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände, Kosmetika, Tierarzneimittel und Futterzusatzstoffe, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel sowie Chemikalien. Das Institut befaßt sich darüber hinaus mit Problemen, die aus den engen Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Tier resultieren und Einfluß auf die Gesundheit des Menschen haben.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)

BZgA

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung wurde 1967 zum Zweck der Erhaltung und Förderung der Gesundheit als Fachbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit mit Sitz in Köln gegründet. Entsprechend dieser Zweckbindung fördert die Aufklärungsarbeit der BZgA zum einen die Bereitschaft des einzelnen zu verantwortungsbewußtem, gesundheitsgerechtem Verhalten, zum anderen die sachgerechte Nutzung der Leistungen des Gesundheitssystems. In diesem Sinne will die BZgA einen hohen Wissensstand zu den grundlegenden und aktuellen Gesundheitsthemen in der Bevölkerung erzielen, eine verantwortliche Einstellung zu Fragen der Gesundheit erreichen sowie Hilfen anbieten und Kompetenzen stärken, die das Gesundheitsverhalten und -handeln positiv beeinflussen.

Um diese Ziele zu erreichen, erfüllt die BZgA als Fachbehörde für Gesundheitskommunikation auf Bundesebene Aufklärungsfunktionen sowie Clearing- und Koordinierungsfunktionen. Am sichtbarsten sind in der Aufklärungsfunktion die bundesweiten, langfristig angelegten Kampagnen zur AIDS-Prävention, zur Suchtprävention und zur Sexualaufklärung. In diesen Kampagnen kommt ein umfassendes, aufeinander abgestimmtes Medien- und Maßnahmenangebot für verschiedene Zielgruppen, wie für die Allgemeinbevölkerung, zum Einsatz. Massenkommunikative Elemente – z.B. Anzeigen, TV-Spots, Plakatierungen – bestimmen die Aufklärungsarbeit in Themenfeldern besonderer gesundheitlicher Priorität wie z.Zt. in den Kampagnen zur Organspende und zur Blutplasma-Spende. Aber auch hier kommen personalkommunikative Elemente – z.B. Kleinausstellungen, Gruppengespräche, Mitmachaktionen – zum Einsatz wie auch im zielgruppenspezifischen Schwerpunkt unserer Arbeit, der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen.

Weniger sichtbar aber unerläßlich für eine erfolgreiche Gesundheitskommunikation sind die Clearing- und Koordinierungsfunktionen. Planung, Durchführung und Bewertung von Aufklärungsmaßnahmen bedürfen einer wissenschaftlichen Grundlage. Die Beobachtung des Gesundheitswissens, gesundheitsbezogener Einstellungen und Verhaltensweisen sind ebenso wie die Beobachtung des Marktes für Aufklärungsmedien und -maßnahmen eine wichtige Voraussetzung für gesicherte Situationsanalysen und Konzeptentwicklungen. Marktübersichten in Verbindung mit Verfahren zur Qualitätssicherung sind darüber hinaus eine Grundlage für den Aufbau von Konsumenten-/Patienteninformationssystemen im Sinne des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Zur Clearingfunktion gehört auch die Innovation, d.h. die „experimentelle" Entwicklung neuer Aufklärungsstrategien und -methoden (z.B. im Bereich der Peer-Gruppen-Arbeit) mit dem Ziel der verstärkten Einbeziehung der Zielgruppen und ihren Multiplikatoren. Im Sinne der Koordinierung und der Kooperation sind die Ergebnisse dieser Arbeiten an alle Partner zurückzuspiegeln. Sie sind die Grundlage für gemeinschaftliches, arbeitsteiliges und kostenteiliges Vorgehen in den zuvor beschriebenen Aufklärungsfunktionen. Gesundheitsvorsorge, -erhaltung und -förderung sind aus der Sicht der BZgA Gemeinschaftsaufgaben, deshalb kooperiert sie mit den zentralen Einrichtungen des Gesundheitssystems, des Bildungssystems, mit den Medien, mit Fachgesellschaften und -verbänden, mit gesellschaftlichen Organisationen im Arbeits- und Freizeitbereich. In der internationalen Kooperation steht die Arbeit mit der EU und der WHO als „Centre for health education" im Mittelpunkt. (Weitere Informationen finden Sie im Internet unter der Adresse http://www.bzga.de/.)

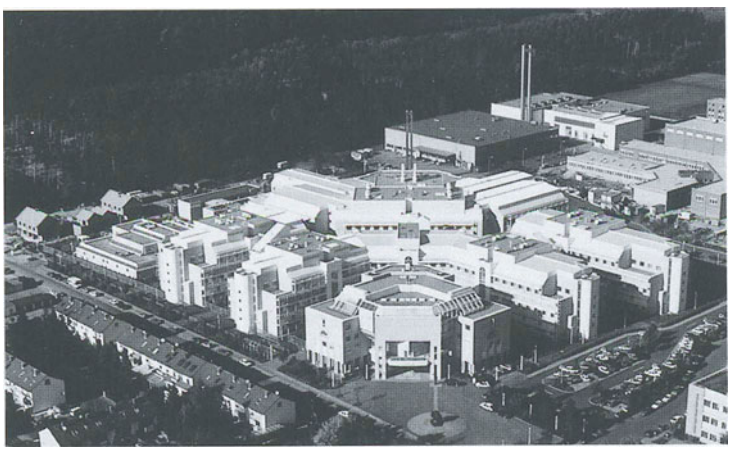
Das neue Bundesgesundheitsblatt „Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz – Bundesgesundheitsblatt" bietet die Möglichkeit für einen breiten Informations- und Erfahrungsaustausch. Die BZgA möchte Ihnen hier Analysen, Konzepte und Ergebnisse aus ihrer „public health-Arbeit" präsentieren und zur Diskussion stellen. Wir würden uns freuen, wenn Sie auf diese Weise unsere Arbeit kritisch begleiten würden. ❐

Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen

Seit mehr als 100 Jahren im Dienst der Arzneimittelsicherheit

Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen (PEI) vereint Bundesoberbehörde und Forschungsinstitut unter einem Dach. 1972 wurde mit dem „Gesetz zur Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe" aus der damals noch hessischen Behörde eine selbständige Bundesoberbehörde gebildet. Heute gehört das PEI zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Seine Aufgaben umfassen neben der Zulassung und Chargenfreigabe von bestimmten (immun)biologischen Arzneimitteln im Humanbereich sowie von sogenannten Mitteln (Sera, Impfstoffe) im Veterinärbereich auch die Forschung. Das PEI betreibt prüfungsbegleitende Forschung, die auch Aspekte der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung einschließt. Zu den Präparaten, die im PEI bearbeitet werden, gehören beispielsweise Impfstoffe, Test- und Therapieallergene, Gerinnungsfaktoren und Tests zum Nachweis von Krankheitserregern wie HIV oder dem Erreger der Syphilis.

Ende 1998 arbeiteten rund 560 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, darunter ca. 130 Akademiker am Paul-Ehrlich-Institut. Die Mitarbeiter verteilen sich auf sieben Fachabteilungen: Bakteriologie, Virologie, Immunologie, Veterinärmedizin, Allergologie, Medizinische Biotechnologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin sowie die Abteilungen A (Allgemeine Dienste) und Z (Verwaltung). Jede Abteilung untergliedert sich in vier bis sechs Fachgebiete oder Referate mit spezialisierten Aufgaben. Die Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts führen schon bei der Zulassung eines neuen Präparates experimentelle Untersuchungen durch. Geprüft werden Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Fertigarzneimittels. Nach der Zulassung werden die Präparate in der Regel einer staatlichen Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut unterzogen.



Historische Entwicklung des Instituts

Die Geschichte des Paul-Ehrlich-Instituts nahm 1896 ihren Anfang im Institut für Serumforschung und Serumprüfung in Steglitz bei Berlin mit Paul Ehrlich als erstem Direktor und einer Handvoll Mitarbeitern. Sie prüften damals monatlich zehn bis 60 Prüfmuster des Diphtherieheilserums Emil von Behrings, das zunächst starken Qualitätsschwankungen unterworfen war. Deshalb erhielt Paul Ehrlich den Auftrag, in dem neu gegründeten Institut durch experimentelle Prüfung die Qualität der Seren sicherzustellen. Dabei entwickelte er die Grundprinzipien staatlicher Arzneimittelkontrolle für biologische Arzneimittel, die in zahlreichen Industriestaaten übernommen wurden. Paul Ehrlich und seine Mitarbeiter legten so die theoretischen und praktischen Grundlagen für die Aufgaben des heutigen Paul-Ehrlich-Instituts.

In den folgenden 100 Jahren ist das Aufgabenspektrum des Instituts immer breiter und komplexer geworden. Eine Vielzahl neuer Präparate kam hinzu, bessere und genauere Testmethoden wurden entwickelt. Die Mitarbeiter des PEI sind heute auch international als kompetente Experten in den Fragen der Arzneimittelsicherheit gefragt. Die grundlegenden Aufgaben aber sind die gleichen geblieben: die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bestimmter (immun)biologischer Arzneimittel zu prüfen und zu kontrollieren und damit einen hohen Standard der Arzneimittelversorgung zu gewährleisten. ❐

Das Robert Koch-Institut

Zentrale Einrichtung des Bundes im Bereich der Öffentlichen Gesundheit

Das Robert Koch-Institut (RKI) ist die zentrale Einrichtung des Bundes im Bereich der Öffentlichen Gesundheit zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankheiten. Es bewertet, analysiert und erforscht dabei Krankheiten von hoher Gefährlichkeit, weitem Verbreitungsgrad oder großer öffentlicher und gesundheitspolitischer Bedeutung. Außerdem werden gesetzliche und wissenschaftliche Aufgaben auf den Gebieten Gentechnologie und biologische Sicherheit vom RKI wahrgenommen.

Ziele und Aufgaben

Das RKI mit seinem heutigen Aufgabenzuschnitt entstand im Jahre 1994 aus dem ehemaligen Bundesgesundheitsamt durch das Gesundheitseinrichtungen-Neuordnungs-Gesetz (GNG). Der Auftrag des Robert Koch-Instituts umfaßt die Beobachtung des Auftretens von Krankheiten und Risikofaktoren in der Bevölkerung sowie die Gewährleistung wissenschaftlicher Untersuchungen, die es ermöglichen sollen, die erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung schnell und wirkungsvoll zu treffen. Dazu gehören auch die Bewertung gentechnischer Arbeiten und umweltmedizinischer Einflüsse.

Diese Aufgabenstellung macht das RKI zur zentralen Einrichtung und zum Koordinationszentrum des Bundes für angewandte – und Grundlagenforschung auf den Gebieten

- Infektionskrankheiten, inklusive Infektionsepidemiologie
- Epidemiologie nicht übertragbarer Krankheiten
- Biologische Sicherheit in der Gentechnik.

Als zentrale Forschungs- und Referenzeinrichtung des Bundes auf dem Gebiet der medizinischen Wissenschaften arbeitet das RKI an der Identifizierung bisher unbekannter Erreger oder anderer ätiologischer Faktoren, der Aufklärung von Pathogenesemechanismen, von Übertragungswegen und von Risiken und entwickelt bei Bedarf moderne diagnostische Tests. Im Zusammenhang mit den am RKI vorgehaltenen Surveillancesystemen, der aufsuchenden Epidemiologie und der epidemiologischen Risikobewertung im Fall neuartiger Infektionskrankheiten ermöglicht dies frühzeitiges Handeln. Auch nicht-übertragbare Krankheiten müssen hinsichtlich möglicher Änderungen in der Ätiologie (z.B. Risikofaktoren), Pathogenese, Klinik usw. beobachtet werden. Vorrangig für die Prioritätensetzung in der angewandten – und Grundlagenforschung ist, inwieweit sich Handlungsoptionen für den Schutz der Gesundheit der Bevölkerung aus den zu erwartenden Erkenntnisgewinnen ableiten lassen.

Als zentrale Einrichtung des Bundes für die maßnahmeorientierte Analyse von gesundheitsbezogenen Daten auf Bundesebene trägt das RKI die inhaltliche und konzeptionelle Verantwortung für die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, ist verantwortlich beteiligt an der Konzeption und Durchführung epidemiologischer Erhebungen (insbesondere von Survey- und Sentinelerhebungen) und ist für die Haltung und Pflege von Registern und anderen epidemiologisch aufbereiteten Daten auf Bundesebene zuständig. Durch den Aufbau eines bundesweiten Netzwerkes mit den Ländern und deren Gesundheitsämtern und die aktuelle Aufbereitung von Meldedaten nimmt das RKI Surveillanceaufgaben wahr und kann gegebenenfalls die erforderlichen Maßnahmen initiieren.

Als Referenzeinrichtung des Bundes für Qualitätskriterien und Verfah-

rensstandards in der Gentechnologie und der Umweltmedizin ist das RKI verantwortlich für die Entwicklung von Qualitätskriterien und Verfahrensstandards für die Herstellung und biologische Sicherheit von gentechnisch veränderten Organismen und gentechnischen Verfahren sowie von umweltmedizinischen Diagnose- und Behandlungsverfahren.

Das RKI ist aufgrund seiner zuvor charakterisierten Arbeiten in der Lage, Maßnahmen vorzuschlagen, die sich auf Intervention oder Prävention, auf die Beseitigung von Erkenntnisdefiziten und auf die Qualitätssicherung der Gesundheitsvorsorge und -versorgung beziehen. Es ist an der Erarbeitung von Richtlinien, Empfehlungen, Gutachten für Bundesregierung, Parlament, Fachöffentlichkeit und übrige Gesundheitspolitik beteiligt. Das Robert Koch-Institut kann nicht alle relevanten und wünschenswerten wissenschaftlichen Fragestellungen allein bearbeiten. Es ist daher angewiesen auf eine Ausweitung und Stabilisierung von Kooperationen mit Länderbehörden und anderen Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, wissenschaftlichen Institutionen und Fachverbänden, den Spitzenverbänden der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), privaten Kranken- und anderen Versicherungen, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Mitarbeitern der primären Gesundheitsversorgung sowie Standes- und Berufsorganisationen.

Eine spezielle institutionalisierte Form solcher Kooperationen stellen die vom RKI berufenen Kommissionen dar. Es handelt sich dabei um die Zentrale Kommission für biologische Sicherheit (ZKBS), die Ständige Impfkommission (STIKO), den Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention sowie die Kommission für Infektionsepidemiologie.

Organisationsstruktur des RKI

Organisatorisch gliedert sich das RKI in zwei Abteilungen (Infektionskrankheiten/Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung), in ein Zentrum Gentechnologie, in Projekt- und Nachwuchsgruppen. Hinzu kommen die Zentrale Verwaltung und Stabstellen im Leitungsbereich. Geleitet wird das Institut derzeit durch Professor Reinhard Kurth (Direktor) und Professor Reinhard Burger (stellvertretender Direktor).

In den beiden Abteilungen sind Vollzugsaufgaben, Politikberatung inklusive Berichtspflichten, Erkennen und Analyse von gesundheitspolitisch relevanten Problemen, die Bearbeitung damit verbundener wissenschaftlicher Fragestellungen sowie die Information der Fachöffentlichkeit (letzteres in Zusammenarbeit mit dem Referat „Kommunikation“) konzentriert.

Das Zentrum Gentechnologie bearbeitet die nach dem Gentechnikgesetz und den entsprechenden Verordnungen sowie die aus den europäischen Richtlinien abzuleitenden Vollzugsaufgaben. Neben der wissenschaftlichen Bewertung der eingegangenen Anträge (z. B. Arbeiten in geschlossenem System, Freisetzungs- und Inverkehrbringungsanträge) führt das ZG auch eigenständige wissenschaftliche Arbeiten durch.

Die nicht unmittelbar aus den Vollzugsaufgaben resultierende Forschung am RKI wird in Form zeitlich in der Regel auf drei bis fünf Jahre befristeter Projekte organisiert. Derzeit sind drei Projektgruppen zu speziellen gesundheitspolitisch relevanten wissenschaftlichen Fragestellungen eingerichtet (Biologische Sicherheit, Neuartige Erreger und Pathogenesemechanismen). Die konkret thematisierten Projekte werden intern und ggf. extern evaluiert.

Information der Öffentlichkeit

Das RKI gibt als regelmäßig wöchentlich erscheinendes Informationsmedium das Epidemiologische Bulletin heraus. Ab 1999 erfolgt auch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes in Form des Basisberichts, von Spezialberichten und eines Informationsservice durch das RKI. Weitere Informationen über die Arbeit des Robert Koch-Instituts vermitteln die Publikationsreihen RKI Schriften und RKI-Hefte sowie die Homepage des RKI im Internet (http://www.rki.de). ❐

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 8–16 © Springer-Verlag 1999

W. Witte • I. Klare • Robert Koch-Institut, Wernigerode

Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern

Mikrobiologisch-epidemiologische Aspekte

Zusammenfassung

In den vergangenen zehn Jahren traten bei bakteriellen Infektionserregern weltweit neue Resistenzeigenschaften auf (z. B. gegen Glykopeptide, Chinolone, Carbapeneme). Es kam zu einer Zunahme mehrfachresistenter Bakterienstämme. Dies betrifft zum einen Erreger von Krankenhausinfektionen (S. aureus, Enterokokken, Enterobacteriaceae, Nonfermenter) sowie auch von ambulant erworbenen Infektionen (z. B. S. pneumoniae, M. tuberculosis, S. typhimurium).
Die Möglichkeit, daß neuartige Resistenzeigenschaften bei weiteren Erregergruppen auftreten und diese gegen zusätzliche antibakterielle Chemotherapeutika resistent werden (z. B. Glykopeptidresistenz bei Staphylokokken, Carbapenemase bei gram-negativen Bakterien, Resistenz gegen neue Chinolone bei S. pneumoniae), erfordert besondere Aufmerksamkeit. Die Auswirkungen der Resistenzentwicklung auf die Veränderung von Chemotherapieregimen, auf Morbidität und Behandlungskosten sind gut dokumentiert. Für begründete Aussagen hinsichtlich der Mortalität fehlen jedoch oft weiterführende Studien an vergleichbaren Patientengruppen. Für die Prävention haben ein zurückhaltender und rationaler Antibiotikaeinsatz sowie Hygienemaßnahmen, die an die jeweilige Situation angepaßt sind, eine vorrangige Bedeutung.

Die Resistenzentwicklung bakterieller Infektionserreger gegen Antibiotika wird durch zwei Hauptkomponenten bestimmt: dem genetischen Potential zur Resistenzentwicklung und dem Selektionsdruck durch therapeutischen und paratherapeutischen Antibiotikaeinsatz. Das genetische Potential besteht zum einen im Vorhandensein übertragbarer Resistenzgene, zum anderen in der Akkumulation von Resistenzmutationen (z. B. unempfindliche Targets, bessere Expression und/oder erweitertes Substratspektrum für Efflux-Systeme oder β-Laktamasen [1]; in Tabelle 1 sind die molekularen Strategien der Resistenz gegen antibakterielle Chemotherapeutika zusammengefaßt). Ein wesentliches Zentrum der Resistenzentwicklung sind Krankenhäuser, wo Erregerstämme, die an dieses Milieu angepaßt sind, mit einem vielfältigen Selektionsdruck und einem infektionsempfänglichen Patientengut zusammentreffen. Daneben gibt es auch eine Selektion der Antibiotikaresistenz bei bestimmten Infektionserregern im ambulanten Bereich.

In den letzten 20 Jahren haben sich die betroffenen Patientengruppen erheblich verändert: Es werden sehr viel mehr alte Menschen behandelt und in Verbindung mit dem medizinischen Fortschritt auch mehr immunsupprimierte Patienten in der Nephrologie, Hämatologie, Onkologie und Transplantationschirurgie. Die unvermeidbare Folge ist ein entsprechender Antibiotikaeinsatz.

Ein weiteres beträchtliches Reservoir der Antibiotikaresistenz besteht in den Tierhaltungen, wo Masttiere unter Infektions- und Leistungsstreß stehen und Infektketten sich ungeheuer schnell ausbreiten. Neben der aus technischen Gründen oft für ganze Bestände durchgeführten Therapie und Prophylaxe werden große Mengen bestimmter antibakterieller Wirkstoffe als „Leistungsförderer" eingesetzt. Die vorliegende Übersicht behandelt aktuelle Aspekte zu folgenden Schwerpunkten: Definition von Resistenz und Methoden der Resistenzbestimmung, wesentliche Trends der Resistenzentwicklung weltweit und die Situation in Deutschland, medizinische Bedeutung der Antibiotikaresistenz, Präventivstrategien.

Definition der Resistenz

Ein bakterieller Infektionserreger gilt dann als resistent gegen ein antibakterielles Chemotherapeutikum, wenn dessen Konzentration am Infektionsort nicht ausreicht, um seine Vermehrung zu hemmen oder um ihn abzutöten. Diese Definition schließt mehrere Kompo-

Dr. Wolfgang Witte,
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, D-38855 Wernigerode

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 8–16 © Springer-Verlag 1999

W. Witte • I. Klare

Antibiotic resistance in bacterial pathogens: microbiological and epidemiological aspects

Summary

During the past ten years new resistance traits have emerged in bacterial pathogens (e. g. against glycopeptides, quinolones, carbapenems), and the frequency of emergence of multiresistant isolates has increased. This is concern for nosocomial pathogens (S. aureus, enterococci, Enterobacteriaceae, nonfermenters) and also for infections in the community (e. g. S. pneumoniae, M. tuberculosis, S. typhimurium). The possibility of the emergence of new resistance characters in other groups of pathogens and against further substances (e. g. glycopeptid resistance in staphylococci, carbapenemase in gram-negative bacteria, resistance to the new fluoroquinolones in S. pneumoniae) requires special attention. The consequences of resistance development for changes of treatment regimes, for morbidity and treatment expenditures are well documented, there is however a lack of robust data with regard to mortality obtained by studies on comparable patient groups.
Priority for prevention have a rational and prudent antibiotic usage as well as situation adapted measures of infection control.

nenten ein: die erhöhte minimale Hemmkonzentration (MHK) des Chemotherapeutikums für den Erreger, die Pharmakokinetik der Substanz und das klinische Ergebnis.

Idealerweise sollten die für die Klassifizierung eines Erregerstammes als empfindlich, intermediär oder resistent festgelegten Grenzkonzentrationen diese drei Aspekte berücksichtigen. In der Realität können Grenzkonzentrationen in den Peaks der natürlichen Häufigkeitsverteilung von Stämmen mit MHK im resistenten Bereich liegen und Resultate zum klinischen Ergebnis nur spärlich vorhanden sein. Dies mag eine Ursache für unterschiedliche Grenzkonzentrationen bestimmter Antibiotika und die gleichen Erregerspezies in den Laboratoriumsstandards verschiedener Länder (z. B. NCCLS, USA; BSAC, England; DIN, Deutschland) sein [2].

Zumeist wird Antibiotikaresistenz aufgrund der In-vitro-Resistenzbestimmung definiert, die die In-vivo-Verhältnisse naturgemäß nur unzureichend widerspiegelt. Dabei sind *Dilutionsmethoden* weitgehend reproduzierbar und ihre Ergebnisse international vergleichbar. Für den *Agardiffusionstest* trifft dies in nur geringem Maße zu; bei einigen Substanzgruppen (z. B. Glykopeptide) ist er überhaupt ungeeignet. Mit dieser Methode läßt sich auch nicht ein stufenweiser Anstieg des Resistenzniveaus verfolgen (wichtig für das Erkennen von *Staphylococcus aureus* mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide oder für *Salmonella typhimurium* DT 104 mit therapeutisch relevanter Reduktion der Chinolonempfindlichkeit).

„Zumeist wird Antibiotikaresistenz aufgrund der In-vitro-Resistenzbestimmung definiert, die die In-vivo-Verhältnisse naturgemäß nur unzureichend widerspiegelt."

Auch der mittels PCR einfach durchzuführende Nachweis relevanter Resistenzgene (und -mechanismen), z. B. *mecA* für die Oxacillinresistenz bei *S. aureus* oder *vanA*, *vanB* für die Glykopeptidresistenz bei Enterokokken hat einen hohen Aussagewert, vor allem für die Interpretation des Ergebnisses in Bezug auf Kreuzresistenz gegen mehrere Vertreter einer Substanzgruppe.

Aus den genannten Gründen sind Ergebnisse von Studien zur Resistenzentwicklung nur dann verläßlich und vergleichbar, wenn sie auf der Bestimmung minimaler Hemmkonzentrationen beruhen und bei einer qualitativen Aussage gleiche Grenzkonzentrationen zugrunde liegen. Sicherlich ist es nicht realisierbar, eine Reihe Organ- und Erreger-spezifischer Grenzkonzentrationen in die Praxis einzuführen. Für einige klinisch bedeutsame Infektionen und bestimmte Organsysteme sollten aber entsprechende Kenntnisse berücksichtigt werden (Beispiel: die Möglichkeit der Behandlung von pulmonalen Infektionen mit *S. pneumoniae* mit höheren Penicillin- oder Amoxycillin-Konzentrationen, nicht aber von Meningitiden [3, 4]).

Einschätzung der weltweit wichtigsten Resistenzprobleme bei Infektionserregern des Menschen

Die Resistenzentwicklung betrifft nicht in gleicher Weise alle Erreger und auch nicht alle Substanzgruppen. Ebensowenig sind alle Krankenhäuser gleichmäßig vom Auftreten resistenter Bakterienstämme betroffen. Im folgenden soll auf die wichtigsten Entwicklungen in den letzten zehn Jahren eingegangen werden.

Erreger von Hospitalinfektionen

Weltweit wurde in den vergangenen fünf Jahren eine Zunahme der Mehrfachresistenz gegen antibakterielle Chemotherapeutika festgestellt, die bisher noch gut wirksame „Reserveantibiotika" (z. B. Glykopeptide) und erst gegen Ende der achtziger Jahre in die therapeutische Praxis eingeführte Neuentwicklungen (Fluorchinolone, Carbapeneme, Cephalosporine der 3. Generation) einschließt.

Die Resistenzentwicklung beginnt mit der Selektion von Mutanten mit verminderter Empfindlichkeit oder Resistenz sowie der Selektion von Bakterienstämmen, die Resistenzgene durch Aufnahme mobiler Elemente (Plasmide,

Tabelle 1
Molekulare Strategien der Resistenzentwicklung gegen antibakterielle Chemotherapeutika (detaillierte Darstellung bei [1])

Strategie	Wichtige Beispiele
1. Mutationen:	
1.1. Zur Veränderung des Wirkortes zur Unempfindlichkeit durch Mutationen	Resistenz gegen Tuberkulostatika, Rifampicinresistenz, bei *N. meningitidis* und anderen Erregern; Chinolonresistenz (*gyrA, grlA*)
1.2. Zur besseren Expression bzw. zur Erweiterung des Substratspektrums von natürlicherweise vorhandenen Efflux-Mechanismen oder von β-Laktamasen	Mehrfachresistenz bei *P. aeruginosa*; ABC-porter mit erweitertem Substratspektrum (Makrolide, z. T. Fluorchinolone) Breitspektrum-β-Laktamasen (BSBL) bei *Enterobacteriaceae*
1.3. Verhinderung der Aufnahme in die Zelle	Fehlen der Expression eines Porins zur Aufnahme von Carbapenemen in *P. aeruginosa*
2. Aufnahme von Resistenzgenen und von Nukleotidsequenzen für:	
2.1. Unempfindliche Wirkorte	β-Laktamresistenz (alle β-Laktame!) bei Staphylokokken und bei Pneumokokken
2.2. Efflux-Mechanismen	Tetrazyklinresistenz, Streptograminresistenz bei Staphylokokken (*vga*)
2.3. Enzymatische Modifikation des Wirkortes	Tetrazyklinresistenz (*tetM*); Makrolid (Linkosamidin-Streptogramin B) Resistenz bei gram-positiven Bakterien
2.4. Enzymatische Detoxifizierung	β-Laktamase, Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, Azetyltransferasen (Chloramphenicol, Streptogramin A-Substanzen)
3. Realisierung eines unempfindlichen Stoffwechselweges	Sulfonamid- und Trimethoprimresistenz (Biosynthese von Tetrahydrofolsäure)

Transposons) erworben haben. Diese Bakterien (z. B. *Escherichia coli*, Enterokokken, Staphylokokken) treten zunächst oft als Besiedler in der Körperflora von Patienten (und Personal) auf, wo sie die „normalen" Florenbestandteile ersetzen. Bei einer die Infektion begünstigenden Prädisposition können sie beim gleichen Patienten oder auch infolge Übertragung bei anderen Patienten Infektionen verursachen. Für das Verständnis der Resistenzentwicklung ist es wichtig festzuhalten, daß der Selektionsdruck nicht nur den jeweils zu eliminierenden Infektionserreger betrifft, sondern immer auch die Besiedlungsflora als ständiges Reservoir.

„Der Selektionsdruck betrifft nicht nur den jeweils zu eliminierenden Infektionserreger, sondern immer auch die Besiedlungsflora als ständiges Reservoir."

Besonders auffällig ist die Resistenzentwicklung für mehrfach- und gegen Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), dem häufigsten Erreger von Wundinfektionen und Septikämien bei Patienten im Krankenhaus. Dabei gibt es beträchtliche Unterschiede für verschiedene Länder (Tabelle 2). Die überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) wiesen für Deutschland einen Anstieg des Auftretens von MRSA von 1,7% (1990) auf durchschnittlich 8,7% im Jahr 1995 aus [5].

MRSA sind oft resistent gegen alle Staphylokokken-wirksamen Antibiotika, die Glykopeptide weitgehend ausgenommen. Der in Deutschland beobachtete Anstieg der Inzidenz ist im wesentlichen auf die überregionale Ausbreitung bestimmter, epidemisch-virulenter Stämme zurückzuführen. Daneben gibt es einen ständigen „Import" aus Ländern mit hoher MRSA-Inzidenz sowie auch einen horizontalen Transfer des mecA-Gens (verantwortlich für b-Laktam-Mehrfachresistenz) in klonale Gruppen von S. aureus, die diesbezüglich bisher empfindlich waren [6]. Die „klassischen" multiresistenten Hospitalstämme bilden eine Verwandtschafts-

Tabelle 2
Häufigkeit des Auftretens von MRSA in verschiedenen Ländern [6]

Deutschland	1990:	1,7%	1995:	8,4%
Italien	1981:	6,0%	1996:	26%
Frankreich, Belgien, Portugal			1995:	>30%
USA	1975:	2,4%	1996:	35%
Dänemark	1965:	10,0%	1996:	< 1%
Niederlande			1996:	< 0,6%

gruppe innerhalb der Spezies S. aureus, die sich offenbar nicht in der Bevölkerung ausbreitet [7]. Anders ist dies bei den „neuartigen" MRSA; deren bisher empfindliche Ausgangsformen haben die Fähigkeit zur weiten Ausbreitung als natürliche Besiedler und bedürfen daher der Überwachung. Bei einer weiteren Ausbreitung besteht die Gefahr, daß sie über ambulant aufgenommene Patienten in Krankenhäuser gelangen [6, 8].

Aus den angelsächsischen Ländern gibt es mehrere Berichte über Alten- und Pflegeheime als Reservoire, aus denen MRSA immer wieder in Krankenhäuser gelangen können [9]. Für Deutschland liegen vereinzelt Beobachtungen vor [10]; das wirkliche Ausmaß ist gänzlich unbekannt.

„Gegenwärtig verdienen MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide besondere Aufmerksamkeit."

Gegenwärtig verdienen MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide (sog. Vancomycin-intermediäre *S. aureus*, VISA) besondere Aufmerksamkeit. Bei diesen Stämmen wird infolge vermehrter Synthese einer Zellwandvorstufe als natürliches Target der Glykopeptide ein trapping-Effekt („Wegfangen" von Antibiotika-Molekülen) erzielt, der zu verminderter Empfindlichkeit führt. Nach Berichten über ein erstes Auftreten von VISA in Japan [11] wurden auch Infektionen in den USA bekannt [12], bei letzteren wurde ein Fall des Versagens der Glykopeptidbehandlung bei einem neutropenischen Patienten bekannt [12]. Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken hat über einen Ausbruch von Infektionen mit VISA in einem deutschen Krankenhaus zu Beginn des Jahres 1997 berichtet [13]. Bei zwei Patienten mit Septikämie war die Behandlung mit Glykopeptiden dabei aber erfolgreich. Im Falle einer aus pharmakokinetischer Sicht ungünstigen Infektlokalisation (z. B. Lunge oder Knochen) besteht allerdings die Gefahr, daß die verfügbaren Glykopeptidspiegel nicht zur Behandlung ausreichen.

Im Laboratorium wurde bereits die konjugative Übertragung der Glykopeptidresistenz (*vanA*-Genotyp) auf *Staphylococcus aureus* nachgewiesen [14]. Nach wie vor besteht die Befürchtung, daß diese Übertragung auch unter natürlichen Verhältnissen stattfindet, und daß sich der Glykopeptid-Resistenzmechanismus stabil in Staphylokokken etabliert.

Infektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken (GRE; in der Literatur oft auch als vancomycinresistente Enterokokken, VRE, bezeichnet), sind im Falle der durch *E. faecium* (GREF bzw. VREF) bedingten Infektionen zu etwa 60% mit der sonst üblichen, synergistisch und bakterizid wirkenden Antibiotika-Kombination aus einem Penicillin (z. B. Ampicillin) und einem Aminoglykosid (Gentamicin, Streptomycin) nicht mehr zu behandeln (Werte für Deutschland; [15]). Infektionen mit VRE betreffen vor allem immungeschwächte Patienten in der Hämatologie (Leukämie), Onkologie und Transplantationschirurgie; sie gefährden damit den medizinischen Fortschritt in diesen sich schnell entwickelnden Teildisziplinen.

In den USA stieg der Anteil von GREF in Krankenhaus-Normalstationen innerhalb weniger Jahre von 0,3% (1989), über 7,9% (1993) auf 12% (1997); in Intensivstationen im gleichen Zeitraum von 0,4%, über 13,6% auf 16,0% (in einigen Zentren bis 42%, [16]). Ursache dafür ist die schnelle und weite Verbreitung der Resistenzgene in Verbindung mit einseitigem und unangepaßtem Antibiotikaeinsatz. Eine internationale Studie weist auch für West- und Mitteleuropa einen Anstieg aus (1996: 11% für *E. faecium* [17]). In Deutschland lag die Häufigkeit der Glycopeptidresistenz in *E. faecium* 1995 bei 3,8% [5]. Das Verfolgen der Resistenzgene bei den Enterokokken hat die Problematik einer Übertragung von Resistenzen aus dem Bereich der Landwirtschaft für bestimmte Bakterien und definierte Resistenzgene erneut hervorgehoben. Untersuchungen am Robert Koch-Institut sowie in Dänemark haben gezeigt, daß auch durch den Einsatz des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als Leistungsförderer in der Tiermast ein beträchtliches Reservoir von glykopeptidresistenten Enterokokken geschaffen wurde und daß über Fleischprodukte eine Übertragung auf den Menschen erfolgt [18–20].

„Durch den Einsatz des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin als Leistungsförderer in der Tiermast wird ein beträchtliches Reservoir von glykopeptidresistenten Enterokokken geschaffen. Über Fleischprodukte kann eine Übertragung auf den Menschen erfolgen."

Nach dem Verbot der Avoparcin-Anwendung in der kommerziellen Tiermast in Dänemark und Norwegen im Jahre 1995 wurde ein solches Verbot 1996 in Deutschland ausgesprochen. Europaweit (EU und Schweiz) erfolgte dies im April 1997. Das Beenden des Avoparcineinsatzes zeigt bereits Auswirkungen: glykopeptidresistente Enterokokken wurden Ende 1997 nur bei etwa 25% des untersuchten und im Handel angebotenen Schlachtgeflügels gefunden (1995 noch bei 100%). Außerdem war 1997 (gegenüber 1994) bei allen Proben eine sehr starke Reduktion der GRE-Konzentrationen im Auftauwasser des tiefgefrorenen Geflügelfleisches festzustellen. Der Nachweis von GRE im Stuhl gesunder, nichthospitalisierter Probanden ging in Sachsen-Anhalt von 12% (1994) über 6% (1996) auf 3,3% (1997) nach dem Avoparcin-Stop zurück [21]. Damit besteht in geringem Ausmaß die Gefahr eines Einschleppens von GRE in Krankenhäuser.

Eine mit der Situation vor dem Verbot von Avoparcin für die Tiermast vergleichbare Lage ist auch bei anderen Antibiotika anzutreffen. Eine Resistenz gegenüber Streptograminantibiotika wurde beispielsweise bei Enterokokken aus Infektionen beim Menschen gefunden, noch bevor sie dort überhaupt zum Einsatz kamen. Das Streptograminantibiotikum Virginiamycin wird aber seit 1974 als Wachstumsförderer in der Tiermast eingesetzt. Das entsprechende Resistenzgen wurde auch bei Enterokokken aus Masttieren und Fleischprodukten nachgewiesen [22]. Streptogramin-Antibiotika können bei der Behandlung

von Infektionen mit glykopeptidresistenten Enterokokken (*E. faecium* und verwandte Spezies) lebensrettend sein; sie wirken jedoch nicht auf *E. faecalis*.

Auch bei weiteren Erregern von Krankenhausinfektionen hat die Mehrfachresistenz zugenommen und erfaßt nahezu allewesentlichen Substanzgruppenantibakterieller Chemotherapeutika.

Dies betrifft vor allem Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii. Insbesondere sind Intensivtherapieeinheiten von Infektionen mit diesen Erregergruppen betroffen. So zeigte eine aktuelle Studie in europäischen Krankenhäusern, daß 23% der Klebsiellen b-Laktamasen mit erweitertem Substratspektrum (Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) bilden, die durch Plasmide determiniert werden [23]. Es gibt eine Reihe von Fallbeschreibungen für Infektionen mit gram-negativen Bakterien, die nahezu gegen alle gegenwärtig verfügbaren antibakteriellen Chemotherapeutika resistent sind [24–26]. Dies schließt auch die Carbapeneme ein, offenbar werden bei ausreichend lange anhaltendem Selektionsdruck Mutanten mit Fehlen des für die Aufnahme verantwortlichen Außenmembranproteins sowie erhöhter Expression der chromosomalen Klasse-b-Laktamase selektiert. Dadurch werden auch Berichte über die Polyklonalität multiresistenter P. aeruginosa in davon betroffenen Einrichtungen erklärbar [27]. Inzwischen wurde auch eine nosokomiale Übertragung multiresistenter Mycobacterium bovis bei HIV-Patienten beschrieben [28].

Wichtige Erreger außerhalb der Krankenhäuser

Mycobacterium tuberculosis und andere Mykobakterien. Eine Resistenz wird hier durch unsachgemäßen Chemotherapeutikaeinsatz selektiert (Durchbrechen des Prinzips der Kombinationstherapie). Die höchste Rate (über 30%) nennt die WHO für New York City, Nepal und Indien [29]; nicht genau erfaßt, aber wahrscheinlich gleichwohl brisant ist die Situation in den Nachfolgestaaten der GUS. Insgesamt gesehen hat die Häufigkeit der Tuberkulose in Deutschland von 1990 bis 1995 nicht zugenommen, auch nicht die von Infektionen mit resistenten *M. tuberculosis*-Stämmen (Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien am Forschungsinstitut Borstel). Durch Aussiedler und Asylbewerber besteht aber ständig die Gefahr der Einschleppung solcher Stämme. Die in der Regel praktizierte pulmologische Untersuchung dieses Personenkreises, zu der auch im Verdachtsfall eine mikrobiologische Untersuchung gehören muß, ist schon deshalb unerläßlich!

Penicillinresistente Streptococcus pneumoniae. Diese Erreger sind oft auch gegen weitere Antibiotika resistent. Traditionell waren penicillinresistente *S. pneumoniae* in Südafrika, Island, Spanien und Ungarn (30 bis 40%) eher häufig und in Nordamerika und Mitteleuropa (in Deutschland unter einem Prozent) seltener zu finden [30]. Das epidemische Auftreten in mehreren Regionen der USA verdeutlicht, daß sich auch hier die epidemiologischen Verhältnisse ändern können [31].

Streptococcus pyogenes. Infektionen mit diesem Erreger gehören zu den häufigsten in der ambulanten Praxis. Mittel der 1. Wahl ist Benzylpenicillin, gegen das eine Resistenz bei S. pyogenes bisher nicht bekannt ist. Alternative sind Makrolide; hier war allerdings in den letzten Jahren eine deutliche Resistenzentwicklung zu beobachten (Australien 18%, Finnland 18–24%, Japan 60%, Italien 81%, Großbritannien 23%, Spanien 19%, [32–34]).

Neisseria meningitidis. Für diesen wichtigen Erreger der bakteriellen Meningitis ist Benzylpenicillin das Mittel der 1. Wahl; weltweit wird über die Entwicklung einer verminderten Empfindlichkeit berichtet (MHK>0,16 bis 1,25 mg/l). In Spanien stieg die Häufigkeit von 0,4% (1985) auf 67% (1997) an, in Großbritannien 1995 auf 11%, in Belgien 1998 auf 6%, dagegen blieb sie in Holland bei 2% [35]. Die klinische Bedeutung dieser Entwicklung ist weitgehend unklar, gegen Alternativen (Fluorchinolone) ist eine Resistenz nicht bekannt, gegen Rifampicin (wichtig für Prophylaxe) ist sie noch selten.

Erreger von gastrointestinalen Infektionen. In den letzten fünf Jahren tritt mit zunehmender Häufigkeit der mehrfachresistente Salmonella typhimurium-Stamm DT 104 in Nordeuropa auf. In England nahm die Empfindlichkeit gegen Chinolone bei diesem Stamm parallel mit dem steigenden Einsatz des Chinolons Enrofloxacin in der Veterinärmedizin ab. Da Infektionen mit Enteritis-Salmonellen reine Zoonosen sind, ist dies kaum auf den Chinoloneinsatz in der Humanmedizin zurückzuführen [36, 37]. Bei S. typhimurium DT 104 mit verminderter Empfindlichkeit gegen Fluorchinolone liegen die MHK (0,125 bis 0,25 mg/l) noch im empfindlichen Bereich der üblichen Laboratoriumsstandards (NCCLS; DIN). Von Infektionen mit S. typhi-Stämmen, die vergleichbare MHK für Fluorchinolone zeigen, ist aber ein therapeutisches Versagen dieser Substanzen bekannt. Im Sinne der Vorsorge-Argumentation wurden auch die oben genannten S. typhimurium-DT-104-Stämme als therapierefraktär für Chinolone eingeschätzt; inzwischen gibt es einzelne Fallberichte.

Enteridis-Salmonellen. Wenngleich die meisten Patienten mit Enteritis-Salmonellen keine antibiotische Behandlung benötigen, so kann diese bei älteren und immunschwachen Patienten jedoch lebensrettend sein! Für Deutschland haben chinolonresistente *S. typhimurium* DT 104 bisher noch keine Bedeutung.

Resistenzeigenschaften bei durch Tourismus und Migration eingeschleppten Erregern

Neisseria gonorrhoeae (Tripper). Bereits seit Jahren werden hohe Resistenzwerte in den südostasiatischen Staaten für Penicillinase-bildende Stämme der Gonokokken beschrieben. Sie erreichen für Südostasien bis zu 70% [38].

Corynebacterium diphtheriae (Diphtherie). In Vietnam und Thailand liegt die Häufigkeit der Resistenz gegen die klassi-

Tabelle 3
Rechtzeitiges Erkennen von Resistenzentwicklungen
Bereits jetzt selten aufgetretene und mögliche zukünftige Ereignisse der Resistenzentwicklung, für die ein rechtzeitiges Erkennen erforderlich ist

Erreger	Resistenzeigenschaft
Alle Erreger	Resistenz gegen alle verfügbaren Chemotherapeutika
Alle Erreger	Übertragbare Fluorchinolonresistenz
S. aureus	Glykopeptide
Enterobacteriaceae	Carbapenemase
S. pneumoniae	Penicillinase, Fluorchinolone der 4. Gruppe, Glykopeptide
Gr. A, C oder G Streptokokken	Penicillin G
C. difficile	Glykopeptide

schen Antibiotika bei diesen Erregern zwischen 15 und 25% [39].

Salmonella typhi (Typhus). Mehrfachresistente Stämme sind in Thailand, Laos, Vietnam nur noch zu 50% empfindlich gegen Fluorchinolone. Bei Patienten mit solchen Infektionen sollte nicht mehr mit oralen Präparaten behandelt werden [40].

Yersinia pestis (Pest). Das Pasteur-Institut Paris erhielt ein Isolat aus Madagaskar mit Mehrfachresistenz gegen alle herkömmlichen gegen *Y. pestis* eingesetzten Chemotherapeutika [41].

Therapeutische Möglichkeiten

Insgesamt gesehen sind bei multiresistenten bakteriellen Infektionserregern die therapeutischen Möglichkeiten bereits jetzt begrenzt. In Tabelle 3 sind die Resistenzeigenschaft zusammengefaßt, die Substanzgruppen mit hoher therapeutischer Bedeutung erfassen, für die aber eine Resistenz bisher noch selten ist oder nicht nachgewiesen wurde. International befindet sich ein Warnsystem für das rechtzeitige Auftreten von Resistenz in diesen Fällen im Aufbau (INSPEAR-Initiative; International Nosocomial Surveillance Programme for Emerging Antimicrobial Resistance).

Medizinische Bedeutung der Antibiotikaresistenz

Eine kalkulierte Chemotherapie erfolgt immer für lebensbedrohliche und schwere, oft auch für leichtere Infektionen (aus zeitlichen Gründen vor dem Vorliegen des Ergebnisses der in-vitro-Empfindlichkeitsprüfung). Es gibt dafür empirisch begründete Behandlungsregime.

Ob der verbreitete Einsatz von antibakteriellen Chemotherapeutika mit breitem Wirkungsspektrum (z. B. Cephalosporine, Fluorchinolone und Carbapeneme) immer erforderlich ist, wird gegenwärtig zum Teil kontrovers diskutiert. Ein weiteres aktuelles Beispiel ist die Frage der antibiotischen Behandlung der Otitis media. In den Niederlanden erfolgt sie weitestgehend überhaupt nicht, in den USA beträgt der Behandlungszeitraum zehn Tage [42]. Für eine Reihe von Fällen leichterer Infektionen (z. B. unkomplizierte Harnwegsinfektionen) wurden kurze Behandlungszeiten (Drei-Tages-Regime) als ausreichend beschrieben [43].

Tabelle 4
Beispiele für den Einfluß der Antibiotikaresistenzentwicklung auf verschiedene Behandlungsregime*

Art der Infektion	Verändertes Behandlungsregime
Harnwegsinfektion	Sulfonamide → Trimethoprim/Sulfonamid → Chinolone
Gallenwegsinfektion	Ampicillin → Cephalosporine der 2. und 3. Gruppe
Shigellose (falls behandlungsbedürftig)	Tetrazykline → Trimethoprim/Sulfonamid → Chinolone
Salmonella-Enteritiden (falls behandlungsbedürftig)	Ampicillin → Chinolone
Gonorrhoe	Benzylpenicillin → Spectinomycin/Cepalospirine der 2. und 3. Gruppe
Staphylokokken-Infektionen	Benzylpenicillin → Isoxazolylpenicilline und Cephalosporine der 1. Gruppe → Glykopeptide

** auch andere Behandlungsalternativen möglich*

„Ob der verbreitete Einsatz von antibakteriellen Chemotherapeutika mit breitem Wirkungsspektrum immer erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert."

Die Resistenzentwicklung hat in der Vergangenheit zu deutlichen Veränderungen der Behandlungsregime geführt (Tabelle 4). In den meisten Fällen sind die Folgepräparate teurer; nicht immer besitzen sie eine bessere molare antibakterielle Wirksamkeit (z. B. Isoxazolylpenicilline oder Glykopeptide im Vergleich zu Benzylpenicillin).

Ohne Zweifel führen Auftreten und Ausbreitung multiresistenter Erreger von Krankenhausinfektionen zu erhöhter Morbidität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten (Ausbrüche mit MRSA als Beispiele [44–46]). Da multiresistente Erreger zumeist in intensivmedizinischen Bereichen und bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftreten, ist ihre Bedeutung hinsichtlich der Mortalität oft schwer einzuschätzen. Dies trifft besonders für Erregergruppen mit an sich geringer Pathogenität zu, deren Bedeutung im wesentlichen auf immunsupprimierte Patienten begrenzt bleibt (z. B. *E. faecium*). Daß zu dieser Frage nur wenig belastbare Daten vorliegen, liegt vor allem daran, daß ungleiche Patientengruppen verglichen wurden. Ein Beispiel dafür zeigt Vergleich von Infektionen mit Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in einem spanischen Krankenhaus ([47], Tabelle 5). Insgesamt gesehen wurde bei Patienten mit MRSA eine höhere Mortalität festgestellt, zum Teil geht dies aber auf Todesfälle infolge der schweren Grunderkrankung zurück.

Zukünftige Studien zur Antibiotikaresistenzentwicklung sollten auch klinische Ergebnisse berücksichtigen und stratifizierte Patientengruppen einschließen. Dies erfolgte gegenwärtig für GREF durch Studien in den USA und hat zu einer Relativierung im Hinblick auf Befürchtungen einer erhöhten Mortalität geführt [48, 49].

Prävention

Maßnahmen zur Verlangsamung der Resistenzentwicklung haben zwei Schwerpunkte: die Verhinderung der Ausbreitung (Infektionskontrolle) und die Verminderung des Selektionsdruckes.

Im Falle des Auftretens von MRSA hat sich ein Maßnahmekomplex von Isoliertpflege der betroffenen (infizierten oder besiedelten) Patienten, Sanierung des Trägertums und Verbesserung der allgemeinen Hygiene (Händehygiene) sehr gut bewährt [50]. Sind multiresistente Erreger erst einmal in einer Einrichtung endemisch und weit verbreitet, dann kann eine Isoliertpflege nicht mehr wirksam realisiert werden. Hier sollte eine schrittweise Verminderung der MRSA-Häufigkeit vorgenommen werden (für ein belgisches Universitätsklinikum erfolgreich praktiziert [51]). Im Vordergrund steht dabei die Vermeidung von Schmierinfektionen (Händehygiene).

Um die Ausbreitung multiresistenter Erreger zwischen Krankenhäusern wirksam zu verhindern, sollte bei Verlegung eines mit diesen Erregern infizierten oder besiedelten Patienten eine Information der Zieleinrichtung erfolgen, um dort rechtzeitig Präventivmaßnahmen treffen zu können. Die weite überregionale Verbreitung bestimmter, epidemisch-virulenter MRSA-Klone in Deutschland [6] sowie auch zwischen verschiedenen Ländern [52] weist darauf hin, daß es diesbezüglich noch erhebliche Defizite gibt.

„Um die Ausbreitung multiresistenter Erreger zwischen Krankenhäusern wirksam zu verhindern, sollte bei Verlegung eines mit diesen Erregern infizierten Patienten eine Information der Zieleinrichtung erfolgen."

Resistenzentwicklung infolge des Selektionsdruckes ist durch eine Reihe von Beispielen gut belegt (z. B. Fehlen der Chinolonresistenz bei MRSA aus Polen, wo Fluorchinolone nicht zugelassen waren [53]; Auftreten und Ausbreitung der Makrolidresistenz im Zusammenhang mit der Makrolidtherapie der Acne [54]).

Auch dafür, daß bei Ausbleiben des Selektionsdruckes die Inzidenz der Resistenz zurückgeht, gibt es Beispiele. Mit der Zunahme der ambulant erfolgten Verschreibung von Erythromycin stieg

Tabelle 5
Mortalität bei Patienten in einem spanischen Krankenhaus, die an einer nosokomialen Septikämie mit Methicillin-sensiblen S. aureus (MSSA) und Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) erkrankten (Daten aus [47])

Variable	Septikämie mit MSSA	mit MRSA	p-Wert
Gesamt-Mortalität	32 (32%)	49 (58,3%)	<0,1
Todesfälle bei Patienten mit *S. aureus*-Infektion	22 (22%)	53 (41,7%)	<0,1
Tod innerhalb von 48 Stunden nach Feststellen der Infektion	10	17	
Ausbleiben des therapeutischen Erfolges	12	18	
Tod infolge des Grundleidens	10 (10%)	14 (16,7%)	0,12

in Finnland die Häufigkeit der Erythromycinresistenz bei *S. pyogenes* im Jahr 1990 auf 13%, parallel mit einem zurückhaltenden Einsatz ging auch die Resistenzhäufigkeit zurück [34].

Im Jahr 1983 wurde in der ehemaligen DDR Oxytetrazyklin als „Leistungsförderer" landesweit durch das Streptothricinantibiotikum Nourseothricin ersetzt (nur hier eingesetzt, keine anderen Einsatzgebiete) mit der Folge der Ausbreitung der übertragbaren Streptothricinresistenz auf Infektionserreger des Menschen. Parallel gab es bei gleichbleibender Menge des Einsatzes von Oxytetrazyklin in der Humanmedizin einen Rückgang der Häufigkeit der Oxytetrazyklinresistenz bei *Enterobacteriaceae* aus Infektionen des Menschen (bei *E. coli* aus Harnwegsinfektionen von 46% auf 29% im Jahr 1988 [55]).

Diese Beispiele sind sicherlich nicht allgemeingültig. Ergebnisse von In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß der Besitz von Resistenzplasmiden für Bakterien zunächst nachteilig sein kann (längere Vermehrungsdauer). Chromosomale Mutationen können später dazu führen, daß bestimmte Resistenzplasmide (für Tetrazyklin-Efflux) einen Vermehrungsvorteil bieten [56].

Man sollte auch nicht annehmen, daß die Resistenzentwicklung durch Nachlassen des Selektionsdrucks völlig auf den „Nullpunkt" zurückgeführt werden kann (F. Bacquero, 1998: „Bacteria never forget"). Es gibt immer Populationsanteile von Bakterien, die ihre übertragbaren Resistenzdeterminanten behalten und damit Ausgangspunkt einer erneuten Resistenzentwicklung sein können.

Nicht immer läßt sich bei multiresistenten Erregern von Hospitalinfektionen eine Koinzidenz zwischen Ausmaß des Antibiotikaeinsatzes und Resistenzentwicklung erkennen, wie am Beispiel von Ceftazidim-resistenten *Enterobacteriaceae* bei einer Studie in den USA [57] deutlich wurde. Hier ist an eine Komplexizität infolge Koselektion durch andere antibakterielle Chemotherapeutika zu erinnern.

Bisherige Richtlinien zur Verhinderung der Ausbreitung sowie zu Chemotherapieregimen beruhen mehr auf analytischen und deskriptiven Untersuchungen und auf Expertenmeinungen als auf kontrollierten Studien, die prospektiv schwer zu etablieren sind. Man muß davon ausgehen, daß abgesehen von einem unterschiedlichen Patientengut und unterschiedlichen Behandlungsverfahren auch die Resistenzsituation in jedem Krankenhaus verschieden sein kann. Wie im Entwurf des Infektionsschutzgesetzes gefordert, sollte deshalb jedes Krankenhaus eine abteilungsspezifische Erreger- und Resistenzstatistik führen, um rechtzeitig Auftreten und Verbreitung multiresistenter Erreger zu erkennen. Wünschenswert ist eine parallel dazu durchgeführte Verbrauchsanalyse antibakterieller Chemotherapeutika, um die Folgen eines einseitigen Selektionsdruckes (z. B. Imipenem und *Xanthomonas maltophilia* bei immunsupprimierten Patienten; Glykopeptidprophylaxe von shunt-Infektionen in der Nephrologie oder orale Vancomycin-Gabe bei Antibiotika-assoziierter Enterocolitis (*C. difficile*) und vermehrtes Auftreten von GREF) richtig einzuschätzen.

Daß eine Infektionskontrolle in Verbindung mit einem zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz die Resistenzentwicklung deutlich begrenzen kann [58], ist durch die niedrigen Häufigkeiten von MRSA in Dänemark und in den Niederlanden gut belegt.

Literatur

1. Davies J (1997) **Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. In: Antibiotic resistance: Origins, evolution, selection, and spread.** Chichester, New York; Wiley & Sons, S. 15–35
2. Wiedemann B (1996) **Epidemiology, control, and treatment of multiresistant Gram-negative rods.** Drugs 52 Suppl. 2: 95–100
3. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH (1993) **Infection due to penicillin-resistant pneumococci: clinical, epidemiological, and microbiologic features.** Arch Intern Med 153: 1301–1306
4. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Mannesa R, Valdrich PF (1995) **Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain.** New Engl J Med 3: 474–480
5. Kresken M, Hafner D (1996) **Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995.** Chemother J 5: 225–230
6. Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C (1997) **Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitals in Central Europe with special reference to German hospitals.** Clin Microbiol Infect 3: 414–422
7. Flaherty JP, Weinstein RA (1996) **Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit.** Infect Control Hosp Epidemiol 17: 236–248
8. Witte W, Cuny C, Halle E, Wagner J (1993) **Methicillin resistance in an epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus with genomic fingerprints corresponding to those of a sensitive strain in the community.** Med Microbiol Lett 3: 388–395
9. Fraise AP, Mitchell K, O'Brien SJO, Oldfield K, Wise R (1997) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in nursing homes in a major UK city: an anonymized point prevalence study.** Epidemiol Infect 118: 1–5
10. Robert Koch-Institut (1998) **Zum Auftreten von MRSA in einem Alten- und Pflegeheim.** Epidemiol Bull. 33: 236
11. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda, Y, Hori, S, Fukuchi Y, Kobayashi I (1997) **Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin.** Lancet 350: 1670–1673
12. Centers for Disease Control Update (1997) **Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. United States 1997**. Morbid Mortal Wkl Rep 46: 813
13. Robert Koch-Institut (1998) **Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen.** Epidemiol Bull 17: 123
14. Noble WC, Virani Z, Cree RGA (1992) **Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus.** FEMS Microbiol Let 92: 195–198
15. Klare I, Witte W (1997) **Glykopeptidresistente Enterokokken: Auftreten, Verbreitung, Resistenzübertragung, Bedeutung.** Wien Klin Wschr 109: 294–300
16. Tenover JC, Gaynes R (1998) **Dissemination of vancomycin-resistant enterococci in the United States.** In: Brun-Buisson C, Eliopoulos G, Leclercq R (eds) Bacterial resistance to glycopeptides. Paris: Flammarion, S. 101–110
17. Goossens H (1998) **Clinical epidemiology and diffusion of glycopeptide resistant enterococci in Europe.** In: Brun-Buisson C, Eliopoulos G, Leclercq R (eds) Bacterial resistance to glycopeptides. Paris: Flammarion, S. 111–118

18. Aarestrup FM, Ahrens P, Madsen M, Pallesen LV, Poulsen RL, Westh H (1996) **Glycopeptide susceptibility among Danish Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis of animal and human origin and PCR identification of genes within the vanA gene cluster.** Antimicrob Agents Chemother 40: 1938–1940
19. Klare I, Heie, H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W (1995) **vanA-mediated high- level glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from animal husbandry.** FEMS Microbiol Lett 125: 165–172
20. Klare I, Heier H, Claus H, Böhme G, Marin S, Seltmann G, Hakenbeck R, Antanassova V, Witte W (1995) **Enterococcus faecium strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community.** Microb Drug Resist 1: 265–272
21. Klare I, Badstübne, D, Konstabel C, Böhme G, Witte W (1998) **Decreased incidence of VanA type VRE isolated from poultry meat and from faecal samples of humans in the community after stop of avoparcin in animal husbandry.** Microb Drug Resist, in press
22. Werner G, Klare I, Witte W (1998) **Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant Enterococcus faecium and the use of additives in animal feed.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17: 401–402
23. Livermore DM, Yuan M (1996) **Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β-lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe.** J Antimicrob Chemother 38: 409–424
24. De Gheldre Y, Maes N, Rost F, De Ryck R, Clevenbergh P, Vincent JL, Struelens MJ (1997) **Molecular epidemiology of an outbreak of multidrug-resistant Enterobacter aerogenes infections and in vivo emergence of imipenem resistance.** J Clin Microbiol 35: 152–160
25. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H (1994) **Pseudomonas aeruginosa outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains.** J Infect Dis 170: 377–383
26. Towner KJ (1997) **Clinical importance and antibiotic resistance of Acinetobacter spp.** J Med Microbiol 46: 721–746
27. Grundmann HM, Schneider C, Hartung D, Daschne, FD, Pitt TC (1995) **Discriminatory power of three DNA based typing techniques for Pseudomonas aeruginosa.** J Clin Microbiol 33: 528–534
28. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A, Cañón J, Blazquez J, Gómez-Mampaso E (1997) **Nosocomial transmission of Mycobacterium bovis resistant to 11 drugs in people with advance HIV-1 infection.** Lancet 350: 1738–1742
29. Pablos-Mendez A, Raviglione M (1997) **Global surveillance of drug resistant tuberculosis. In: Antibiotic Resistance – the threat to international health.** Abstract of a workshop, The Wellcome Trust
30. Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P (1997) **Pneumococcal resistance in Europe.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16: 644–647
31. Barnes DM, Whittie, S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, Henderson FW (1995) **Transmission of multidrug-resistant serotype 23F Streptococcus pneumoniae in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain in-vivo.** J Infect Dis 171: 890–896
32. Borzani M, De Luca M, Varatto F (1997) **A survey of susceptibility to erythromycin amongst Streptococcus pyogenes isolates in Italy.** J Antimicrob Chemother 40: 457–458
33. Garcia-Bermejo I, Cacho J (1998) **Emergence of erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible Streptococcus pyogenes isolates in Madrid, Spain.** Antimicrob Agents Chemother 42: 989–990
34. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Hoovinen P (1997) **Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland.** New Eng J Med 337: 441–446
35. Goossens H, Sprenge, M (1998) **Community acquired infections and bacterial resistance.** Brit Med J 317: 654
36. Frost JA, Kelleher A, Rowe B (1996) **Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellas in England and Wales 1991–1994.** J Antimicrob Chemother 37: 85–91
37. Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angelo FJ (1998) **Emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype typhimurium DT104 infections in the United States.** New Engl J Med 338: 1333–1338
38. Ische C, Dillon JR, Tapsall JW (1998) **The epidemiology of global antibiotic resistance among Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus ducreyi.** Sex Transm Dis 351: 8–11
39. White N (1998) pers. Mitteilung
40. Parry C, Wain J, Chinh NT, Virch H, Fanar JJ (1998) **Quinolone-resistant Salmonella typhi in Vietnam.** Lancet 351: 1289
41. Courvalin P (1998) pers. Mitteilung
42. Froom J, Culpeppe L, Jacobs M, De Melker RA, Green LA, Van Bucher L (1997) **Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary care Network.** Brit Med J 315: 98–102
43. Norrby SR (1990) **Short term treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women.** Rev Infect Dis 12: 458–467
44. Li LY, Wang SQ (1990) **Economic effects of nosocomial infections in cardiac surgery.** J Hosp Infect 16: 339–341
45. French GL, Cheng AF (1991) **Measurement of the costs of hospital infection by prevalence surveys.** J Hosp Infect 17: 65–72
46. Schweitzer M, Walther T, Juraske J, Osswald PM (1997) **Infektionsmanagement in der operativen Intensivmedizin.** Intensivmed 34: 778–789
47. Romero-Vivas J, Rubio M, Picazo JJ (1995) **Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Clin Infect Dis 21: 1417–1423
48. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR (1995) **Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections.** J Infect Dis 172: 993–1000
49. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Fexner CW, Moore RD (1998) **Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome.** Clin Infect Dis 26: 1127–1133
50. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL (1993) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management.** Am J Med 94: 313–328
51. Struelens MJ, Ronveaux O, Jans B, Mertens R, Groupement pour le Dépistage, l'Etude et la Prévention des Infections Hospitalières (1996) **Methicillin-resistant Staphyloccus aureus epidemiology and control in Belgian hospitals, 1991 to 1995.** Infect Control Hosp Epidemiol 17: 503–508
52. Deplano A, Witte W, Van Leeuwen WJ, Brun J, Struelens M (1999) **Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Belgium and neighbouring countries.** J Clin Microbiol 37: in press
53. Trzcinski K, Hryniewicz W, Claus H, Witte W (1994) **Characterization of two different clusters of clonally related methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains by conventional and molecular typing.** J Hosp Infect 28: 113–126
54. Miller YW, Eady AE, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ (1996) **Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on skin of contacts.** J Antimicrob Chemother 38: 829–837
55. Trolldenier H, Witt, W, Briedigkei, H (1991) **Sinkende Oxytetrazyklinresistenz bei Enterobacteriaceae im Veterinär- und Gesundheitswesen nach Austausch dieses Wirkstoffes in der Tierernährung.** Zbl Hyg 192: 264–278
56. Lenski R (1997) **The cost of antibiotic resistance – from the perspective of a bacterium. In: Antibiotic resistance: origins, evolution, selection, and spread.** Chichester, New York: Wiley & Sons, S. 131–151
57. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan Jr. JE., Gaynes RP, Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals (1998) **Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling.** Infect Control Hosp Epidemiol 19: 388–394
58. Vandenbroucke-Grauls C (1998) **Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Netherlands.** Rev Med Microbiol 9: 109–116

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 17–25 © Springer-Verlag 1999

M. Kresken[1] • D. Hafner[2] • N. von Rosenstiel[3]
[1]Rhône-Poulenc Rorer Arzneimittel GmbH, Köln • [2]Institut für Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf • [3]Praxis für Allgemeinmedizin, Ahlen

Zeitliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Mitteleuropa

Ergebnisse der Longitudinalstudie der Arbeitsgemeinschaft „Bakterielle Resistenz" der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus den Jahren 1975-1995

Zusammenfassung

Seit 1975 untersucht die Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im Rahmen einer langfristigen kooperativen Studie die überregionale Resistenzlage bei klinisch wichtigen Infektionserregern wie Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken und Enterokokken in Mitteleuropa. Für den hier vorliegenden Bericht wurden die Antibiogramme von fast 60 000 Bakterienstämmen, die in dem Zeitraum von 1975 bis 1995 in 20 bis 30 Laboratorien in Deutschland, der Schweiz und Österreich nach einheitlicher Methodik gesammelt und vom jeweiligen Untersucher als Infektionsursache angesehen wurden, ausgewertet. In allen Laboratorien wurden jeweils die gleichen Methoden der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung angewendet. In dem Zeitraum von 1975 bis 1984 war bei fast allen untersuchten Bakteriengruppen eine nahezu unveränderte Resistenzlage zu beobachten. Die Häufigkeit der Resistenz bei Klebsiella sp. und Staphylococcus aureus hatte sogar gegenüber einigen Substanzen abgenommen. Nach 1984 fand sich bei den meisten Keimarten eine Resistenzzunahme. Deutlich ist der Anstieg der Resistenz bei allen untersuchten Bakterienspezies in bezug auf die Fluorchinolone. Bei Escherichia coli war die Resistenzzunahme gegenüber Ampicillin, Cotrimoxazol und Gentamicin auffällig. Bei *Pseudomonas aeruginosa* nahm die Imipenemresistenz zu. Auf der anderen Seite war der Anteil der gegenüber den modernen Cephalosporinen resistenten Stämmen
unverändert. Kritisch ist der Anstieg der Oxacillin (Methicillin)-Resistenz bei *S. aureus* und bei den koagulasenegativen Staphylokokken. Dagegen war die Resistenzsituation bei den Staphylokokken gegenüber Teicoplanin und Vancomycin weiterhin günstig. *Enterococcus faecium* waren in 3,8% resistent gegen die beiden Glykopeptidantibiotika.

Trotz deutlich verbesserter diagnostischer Methoden und einer Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten nimmt die Bedeutung von Infektionskrankheiten weltweit zu. Neue Erreger werden isoliert und längst bekannte (und teilweise über viele Jahre als apathogen eingestufte) Mikroorganismen führen bei entsprechend disponierten Patienten zu dramatischen Verläufen. Nicht zuletzt verhindern die sich entwickelnden Resistenzen eine erfolgreiche Therapie.

Bakterielle Resistenz gegen Antibiotika breitet sich je nach Substanzgruppe und Erreger nach sehr unterschiedlichen Mustern aus. Die regionalen Unterschiede sind dabei erheblich und reflektieren im allgemeinen den Gebrauch der Substanzen (einschließlich einer oft inadäquaten Behandlung oder einem gehäuften Einsatz bestimmter Substanzgruppen). Die Unterschiede betreffen dabei nicht nur verschiedene Länder, sondern lassen sich oft auch in verschiedenen Kliniken einer Stadt oder sogar innerhalb eines Krankenhauses feststellen. Das rasche Fortschreiten der Resistenzentwicklung bei wichtigen bakteriellen Infektionserregern wie Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, Enterobacteriaceae, Non-Fermentern und Mykobakterien hat in jüngster Zeit sowohl bei der Ärzteschaft als auch bei verschiedenen Institutionen des Gesundheitswesens Besorgnis hervorgerufen. Besonders Methicillin-resistente Staphylokokken (S. aureus, Koagulase-negative Staphylokokken) und Vancomycin-resistente Enterokokken gewinnen zunehmend an Bedeutung [1–4]. Die Behandlung von Infektionen durch multiresistente Erreger, insbesondere der zuletzt genannten Bakterienarten, stellt den Arzt vor besondere Herausforderungen.

Die Resistenzproblematik muß sachlich diskutiert werden. Pauschalur-

Dr. Micheal Kresken
Rhône-Poulenc Rorer Arzneimittel GmbH,
Nattermannalle 1, D-50829 Köln

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 17–25 © Springer-Verlag 1999

M. Kresken • D. Hafner • N. von Rosenstiel

Development of antibiotic resistance in clinically relevant microorganisms in central Europe. Results of a longitudinal study of the Study Group 'Bacterial Resistance' of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy from the period of 1975–1995

Summary

The Study Group îBacterial Resistance" of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy is monitoring resistance patterns in clinically relevant microorganisms like Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus and Enterococcus species in central Europe since 1975. This report is based on almost 60 000 antibiograms of bacteria which were isolated and sampled under a common protocol by 20–30 laboratories in Germany, Austria and Switzerland between 1975 and 1995. These bacterial isolates were known to have caused infections by the respective investigators. All participating laboratories used the same methods of identification of the bacterial strains and susceptibility testing. During the time period of 1975–1984 the resistance patterns of almost all the bacterial species under investigation remained nearly unchanged. The frequency of resistance of Klebsiella sp. and Staphylococcus aureus against certain antimicrobials even declined. After 1984 in most microorganisms the frequency of resistance increased. In all species under investigation a significant increase of resistance can be observed against fluorochinolones. In *E. coli* the increase of resistance against Ampicillin, Cotrimoxazol and Gentamicin was remarkable. Resistance against Imipenem increased in Pseudomonas aeruginosa. Resistance against the novel cephalosporines on the other hand remained largely unchanged. An alarming increase of resistance against Oxacillin (Methicillin) took place in S. aureus and coagulase-negative Staphylococci. Staphylococcal resistance against Teicoplanin and Vancomycin on the other hand is still unremarkable. Resistance against both glycopeptide antibiotics was seen in 3.8% of Enterococcus faecium isolates.

teile sind völlig unangebracht und Dramatisierungen der Situation helfen ebenso wenig weiter wie das Verdrängen der Probleme. In dieser Arbeit werden das Ergebnis einer Bestandsaufnahme der Resistenzsituation in Mitteleuropa im Jahr 1995 sowie die zeitliche Entwicklung der Resistenz bei klinisch wichtigen Bakterienarten diskutiert. Das Datenmaterial stammt dabei aus mehreren multizentrischen Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, die im Rahmen einer Longitudinalstudie in den Jahren 1975 bis 1995 in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt wurden. Einige Ergebnisse sind bereits an anderer Stelle publiziert worden [5–8].

Material und Methoden

Laboratorien

An den Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft sind regelmäßig 20 bis 30 ausgewählte Laboratorien beteiligt.

Bakterienstämme

Jedes Labor hat während festgelegter Erhebungsperioden jeweils ca. 200 frische klinische Isolate in die jeweilige Untersuchung einbezogen. Beinhaltet waren *Enterobacteriaceae-*, *Pseudomoas aeruginosa-*, *Staphylococcus aureus-*, Koagulase-negative Staphylokokken- und Enterokokkenstämme, die vom jeweiligen Untersucher als Infektionserreger angesehen wurden. Wiederholte Isolierungen desselben Bakterienstammes von einem Patienten wurden nicht berücksichtigt. Koagulase-negative Staphylokokken wurden seit 1990, *Enterococcus faecium* seit 1995 in die Untersuchungen mit einbezogen.

Identifizierung der Bakterienstämme und Empfindlichkeitsprüfungen

Um die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten, wurden in allen Zentren die gleichen Methoden der Isolierung und Identifizierung sowie der Empfindlichkeitsprüfung benutzt. Als Methode der Empfindlichkeitsprüfung wurde dabei zunächst der Agardiffusionstest und seit 1982 die Mikro-Bouillonverdünnungsmethode nach DIN 58940 verwendet. Zur Qualitätskontrolle wurden Kontrollstämme in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen. Alle Methoden wurden an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben [5, 8].

Antibiotika

Die Auswahl der zu untersuchenden Antibiotika orientierte sich an dem Anspruch, möglichst viel zum Verständnis der vorherrschenden Mechanismen der Ausbreitung resistenter Bakterien beizutragen. Dabei wurde aus Kostengründen die Anzahl der Substanzen begrenzt, so daß oftmals nur ein Präparat aus einer Substanzgruppe einbezogen wurde. Die ermittelten Ergebnisse besitzen jedoch auch eine Relevanz für andere, nicht näher untersuchte Präparate derselben Substanzgruppe. Dies bedeutet beispielsweise für *S. aureus* und die Koagulase-negativen Staphylokokken, daß das Ergebnis für Penicillin G zugleich auch für die Aminobenzylpenicilline, Carboxypenicilline und Acylureidopenicilline gilt. Oxacillin-resistente Stämme sind kreuzresistent gegen andere Isoxazolylpenicilline, Methicillin, Cephalosporine sowie gegen Imipenem [6].

Bei den *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa* besteht eine Kreuzresistenz zwischen den Acylureidopenicillinen. Cefotaxim und Ceftazidim wurden als Leitsubstanzen für die Beobachtung der Resistenzentwicklung gegen Cephalosporine der dritten Generation ausgewählt. Schließlich wurde Ciprofloxacin als Leitsubstanz für die Beobachtung der Resistenzentwicklung gegen Fluorochinolone gewählt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der letzten Untersuchung aus dem Jahr 1995 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Im folgenden wird die zeitliche Entwicklung der Resistenz bei ausgewählten Bakterienarten dargestellt.

Tabelle 1

Prozentualer Anteil resistenter Stämme von fünf Enterobacteriaceae-Spezies, Pseudomonas aeruginosa, Koagulase-negativen Staphylokokken, Staphylococcus aureus und Enterococcus faecalis in Mitteleuropa in der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft im Jahre 1995 (modifiziert nach Kresken u. Hafner 1996)

Antibiotikum	Echerichia coli	Proteus mirabilis	Enterobacter cloacae	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella oxytoca	Pseudomonas aeruginosa	Koagulase-negative Staphylokokken	Staphylococcus aureus	Enterococcus faecalis
Anzahl getesteter Stämme	(N=783)	(N=272)	(N=270)	(N=389)	(N=140)	(N=926)	(N=885)	(N=962)	(N=760)
Amikacin	1.0	1.8	0.4	1.8	0.0	2.7	16.3	14.0	–
Ampicillin	35.8	24.3	64.8	73.0	77.1	–	–	–	0.5
Amoxicillin/ Clavulansäure*	16.3	6.3	84.4	9.5	10.7	–	–	–	0.3
Cefazolin	5.9	10.3	83.7	10.0	12.9	–	–	–	–
Cefotaxim	0.4	3.3	27.4	1.0	2.1	–	–	–	–
Cefoxitin	4.1	5.1	93.0	5.4	4.3	–	–	–	–
Ceftazidim	0.1	2.6	20.7	1.8	0.7	2.6	–	–	–
Cefuroxim	4.6	6.6	48.5	8.0	10.7	–	–	–	–
Ciprofloxacin	5.2	3.7	1.1	3.6	2.1	11.9	44.5	12.8	28.9
Clindamycin	–	–	–	–	–	–	28.2	7.5	–
Cotrimoxazol	22.7	19.1	4.4	10.3	3.6	–	29.6	4.6	13.0
Doxycyclin	33.7	96.0	5.9	16.5	6.4	–	18.5	9.6	62.4
Erythromycin	–	–	–	–	–	–	52.7	16.6	31.7
Fusidinsäure	–	–	–	–	–	–	19.4	3.8	–
Gentamicin	6.1	8.5	2.2	4.6	2.1	11.3	48.5	13.6	17.2**
Imipenem	0.8	6.3	0.7	2.1	1.4	12.7	–	–	5.1
Netilmicin	3.3	8.5	1.5	3.1	0.7	18.7	21.2	10.2	–
Ofloxacin	5.1	3.7	1.9	4.1	2.1	26.5	44.5	12.6	47.9
Oxacillin	–	–	–	–	–	–	55.9	12.9	–
Penicillin G	–	–	–	–	–	–	83.7	79.5	–
Piperacillin	15.7	7.7	18.9	18.0	12.1	5.1	–	–	–
Piperacillin/Tazobactam	1.3	2.6	8.1	3.3	4.3	4.0	–	–	–
Rifampicin	–	–	–	–	–	–	6.7	2.9	–
Teicoplanin	–	–	–	–	–	–	2.0	0.0	0.0
Tobramycin	4.2	3.7	1.9	3.9	1.4	5.4	51.1	14.1	–
Vancomycin	–	–	–	–	–	–	0.2	0.5***	0.0

**Amoxicillin/Clavulansäure wurde in Gegenwart einer konstanten Konzentration von 2 mg/l Clavulansäure getestet; **hochresistente Stämme mit einer MHK >500 mg/l; ***Weil eine Nachtestung der „Vancomycin-resistenten" S. aureus-Stämme nicht möglich war, ist nicht auszuschließen, daß es sich bei diesen Isolaten um Stämme einer anderen Staphylokokkenspezies handelt*

Escherichia coli

Escherichia coli ist der häufigste Erreger von Hospitalinfektionen [9]. Der Anteil von Infektionen auf Intensivstationen durch *E. coli* liegt nach den Ergebnissen der EPIC-Studie bei 12,7% [10]. Ergebnisse von Patienten mit nosokomialen Septikämien zeigen *E. coli* in 5% der Fälle [11]. Für die Therapie von Infektionen durch *E. coli* kommen je nach Schwere der Erkrankung u. a. Aminopenicilline, Cotrimoxazol, Fluorochinolone, Cephalosporine, Carbapeneme und Aminoglykoside in Betracht. Abb. 1 zeigt die Resistenzentwicklung bei *E. coli* gegenüber einzelnen Vertretern der genannten Substanzgruppen. Auffällig ist die Zunahme der Resistenz gegenüber den älteren Wirkstoffen Ampicillin, Cotrimoxazol und Gentamicin in dem Zeitraum nach 1984. Bei Ciprofloxacin ist die Resistenzhäufigkeit von 0,2% in 1990 auf 5,2% in 1995 angestiegen. Bei den untersuchten Chemotherapeutika fanden sich im Jahre 1995 die höchsten Resistenzraten bei Ampicillin (35,8%), Doxycyclin (33,7%), Cotrimoxazol (22,7%), Amoxicillin/Clavulansäure (16,3%) und Piperacillin (15,7%).

Klebsiellen

Klebsiella sp. (z.B. *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*) ist auf europäischen Intensivstationen in ca. 8%

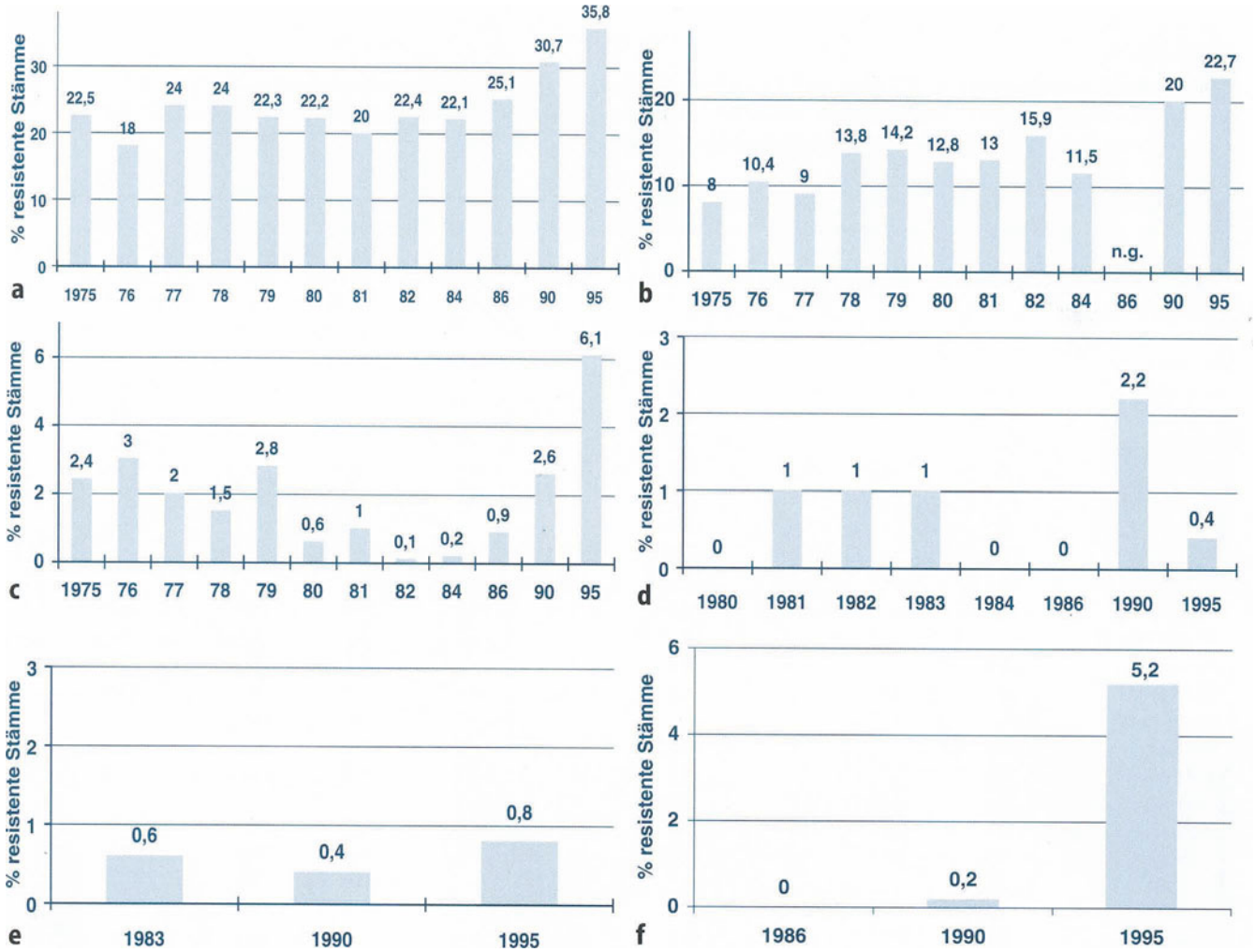


Abb. 1a–f ▲
Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit resistenter Stämme bei Escherichia coli. a **Ampicillin,** b **Cotrimoxazol,** c **Gentamicin,** d **Cefotaxim (Einführung 1/80),** e **Imipenem (Einführung 4/85),** f **Ciprofloxacin (Einführung 2/87)**

als Erreger nosokomialer Infektionen insbesondere des Urogenitaltrakts, der tiefen Atemwege, von postoperativen Wundinfektionen und Septikämien verantwortlich [10]. Je nach Lokalisation und Schwere der Infektion sowie der Grunderkrankung des Patienten kommen bei der Therapie unter anderem Cephalosporine, Penicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Carbapeneme oder Fluorochinolone in Betracht. Bei Klebsiellen besteht eine natürliche Resistenz gegenüber Aminopenicillinen. In Abb. 2 ist die Resistenzentwicklung bei Klebsiellen gegenüber Gentamicin, Cotrimoxazol, Tetracyclin, Cefotaxim, Imipenem und Ciprofloxacin dargestellt. Der Vergleich der Ergebnisse der Studien aus den Jahren 1990 und 1995 mit den Daten früherer Studien ergab, daß bei Klebsiellen die Resistenzlage gegen Gentamicin, Cotrimoxazol und Tetracyclin heute günstiger als in den siebziger und achtziger Jahren ist. Die Ergebnisse der 1995 durchgeführten Studie zeigten jedoch, daß die Resistenzhäufigkeit von Gentamicin, Cotrimoxazol und Doxycyclin bei *K. pneumoniae* mit 4,6%, 10,3% und 16,5% immer noch deutlich höher war als die Resistenzhäufigkeit von Cefotaxim (1,0%), Imipenem (2,1%) und Ciprofloxacin (3,6%). Allerdings hatte die Resistenzhäufigkeit von Ciprofloxacin 1990 noch weniger als 1% betragen.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa-Infektionen sind häufig schwierig zu behandeln. Nach den Untersuchungen der EPIC-Studie findet sich *P. aeruginosa* bei 28,7% der Infektionen auf Intensivstationen [10]. Für die Therapie stehen Fluorochinolone, Aminoglykoside, Cephalosporine, Acylureidopenicilline und Carbapeneme zur Verfügung. Dabei ist oftmals eine Kombination von mehreren Antibiotika erforderlich. Abb. 3 zeigt die Resistenzentwicklung bei *P.*

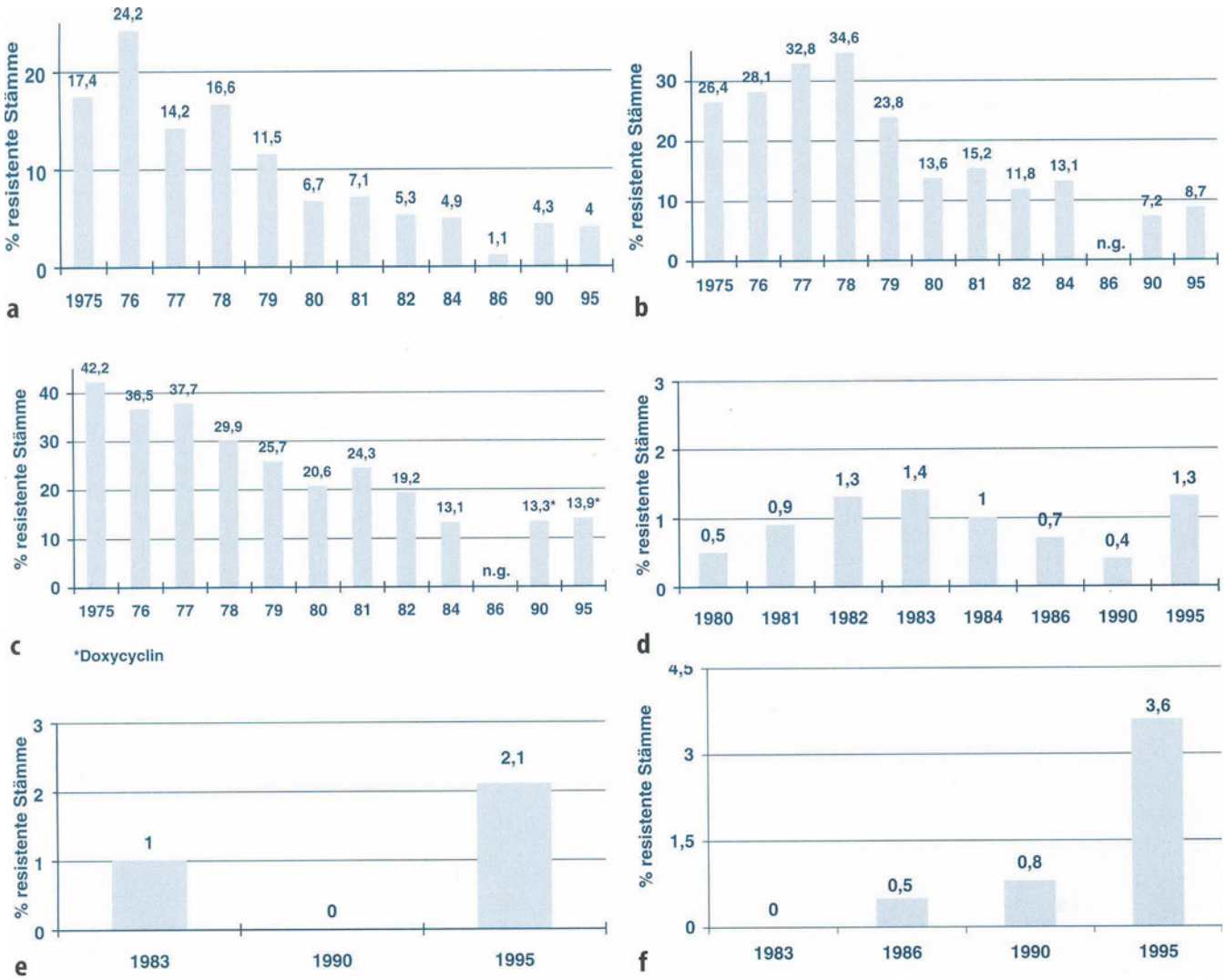


Abb. 2a–f ▲ **Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit resistenter Stämme bei Klebsiella sp.** (a–d)/**Klebsiella pneumoniae** (e–f). a **Gentamicin,** b **Cotrimoxazol,** c **Tetracyclin,** d **Cefotaxim,** e **Imipenem,** f **Ciprofloxacin**

aeruginosa gegen Acylureidopenicilline, Gentamicin, Ceftazidim, Imipenem und Ciprofloxacin. Auffällig ist vor allem die deutliche Zunahme der Imipenem- und Ciprofloxacinresistenz. Im Jahr 1995 waren 12,7% der Stämme gegen Imipenem und 11,9% gegen Ciprofloxacin resistent.

Staphylokokken

Die Bedeutung der Staphylokokken als Erreger von Hospitalinfektionen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Nach den Untersuchungen der EPIC-Studie sind Staphylokokken die häufigsten Erreger von Infektionen bei Intensivpflegepatienten; 30,1% aller Infektionen auf Intensivstationen wurden durch *S. aureus* und 19,1% durch Koagulase-negative Staphylokokken verursacht [10]. Eine neuere Studie aus den USA ergab, daß bei Patienten mit nosokomialen Septikämien in 32% der Fälle Koagulase-negative Staphylokokken und in 15% *S. aureus* Ursache der Infektion waren [11]. Je nach Art und Schwere der Infektion sowie der Grunderkrankung des Patienten kommen zumeist Isoxazolylpenicilline, bestimmte Cephalosporine, Makrolide, Aminoglykoside und Fluorochinolone zum Einsatz. Bei Infektionen durch Oxacillin (Methicillin)-resistente Stämme stehen zumeist nur wenige Antibiotika zur Verfügung. Als Mittel der Wahl in derartigen Situationen gelten Glykopeptide, Rifampicin oder Fusidinsäure, wobei die letzten beiden wegen der Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung nur in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt werden dürfen.

In Abb. 4 ist die Resistenzentwicklung bei *S. aureus* gegen Penicillin G, Oxacillin, Erythromycin, Gentamicin und Ciprofloxacin dargestellt. Koagula-

Tabelle 2
Häufigkeit der Resistenz bei Koagulase-negativen Staphylokokken in den Jahren 1990 und 1995

Chemotherapeutikum	1990 (*n*=779)	1995 (*n*=885)
Ciprofloxacin	19,6	44,5
Clindamycin	18,6	28,2
Erythromycin	29,8	54,5
Gentamicin	36,2	48,5
Oxacillin	15,8	55,9

Tabelle 3
Häufigkeit resistenter Stämme bei Enterococcus faecalis in den Jahren 1990 und 1995

Chemotherapeutikum	1990 (n=698)	1995 (n=760)
Ampicillin	0,6	0,5
Ciprofloxacin	7,7	28,9
Cotrimoxazol	9,7	13,0
Doxycyclin	54,0	64,4
Erythromycin	26,1	34,1
Imipenem	2,0	5,1
Teicoplanin	0	0
Vancomycin	0,3	0

Tabelle 4
Häufigkeit resistenter Stämme von Enterococcus faecium im Jahre 1995

Chemotherapeutikum	1995 (n=78)
Ampicillin	48,7
Ciprofloxacin	73,1
Erythromycin	59,0
Imipenem	75,6
Gentamicin (Hochresistenz)*	9,0
Teicoplanin	3,8
Vancomycin	3,8

**Stämme mit einer MHK >500 mg/l*

se-negative Staphylokokken werden seit 1990 mit untersucht. Tabelle 2 zeigt die Resistenzraten von Ciprofloxacin, Clindamycin, Erythromycin, Gentamicin und Oxacillin bei Koagulase-negativen Staphylokokken in den Jahren 1990 und 1995. Bei *S. aureus* war das Resistenzniveau bis 1990 etwa konstant. Beim Erythromycin war sogar bis 1984 ein Rückgang der Resistenz zu beobachten.

„Nach 1990 ist sowohl bei S. aureus als auch bei den Koagulase-negativen Staphylokokken eine z.T. deutliche Zunahme der Resistenz zu beobachten."

Beispielsweise stieg in 1995 die Oxacillinresistenz bei *S. aureus* von 1,7% auf 12,9% und bei den Koagulase-negativen Staphylokokken von 15,8% auf 55,9% an. Dagegen waren die Resistenzraten bei den Staphylokokken gegenüber Vancomycin und Teicoplanin unverändert günstig (Tabelle 1).

Enterokokken

Enterokokken (wichtigste Vertreter sind E. faecalis und E. faecium) sind gelegentlich verantwortlich für Endocarditiden, Harnwegsinfektionen und Infektionen im Genitalbereich. Außerdem sind sie an Mischinfektionen im Bauchraum und im kleinen Becken beteiligt. Bedeutsam ist ihre zunehmende Häufigkeit als Erreger nosokomialer Infektionen. Auf europäischen Intensivstationen sind Enterokokken für 11,7% der Infektionen verantwortlich [10], bei nosokomialen Septikämien werden in 10% der Fälle nachgewiesen [11].

Die Behandlung erfolgt in der Regel mit Aminopenicillinen, Cotrimoxazol, Fluorochinolonen, Aminoglykosiden (nur in Kombination mit einem Penicillin) oder Glykopeptiden. Klinisch bedeutsam sind vor allem das Auftreten und die Verbreitung multiresistenter Enterokokken (hauptsächlich *E. faecium*) mit einer Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin [4]. Der Vergleich der Ergebnisse der Studie von 1995 mit den Daten der Studie von 1990 ergab, daß bei *E. faecalis* eine ungünstigere Resistenzlage als noch vor fünf Jahren festzustellen ist (Tabelle 3). Während in der Untersuchung von 1995 bei *E. faecalis* keine Glycopeptid-resistenten Stämme gefunden wurden, waren bei *E. faecium* drei der 78 (3,8%) Stämme gegen Vancomycin und Teicoplanin resistent. Die Resistenzhäufigkeit bei *E. faecium* ist im Vergleich zu *E. faecalis* generell alarmierend hoch. So wurden z.B. für Ampicillin, Imipenem und Ciprofloxacin Resistenzraten von 48,7%, 73,6% bzw. 73,1% ermittelt (Tabelle 4).

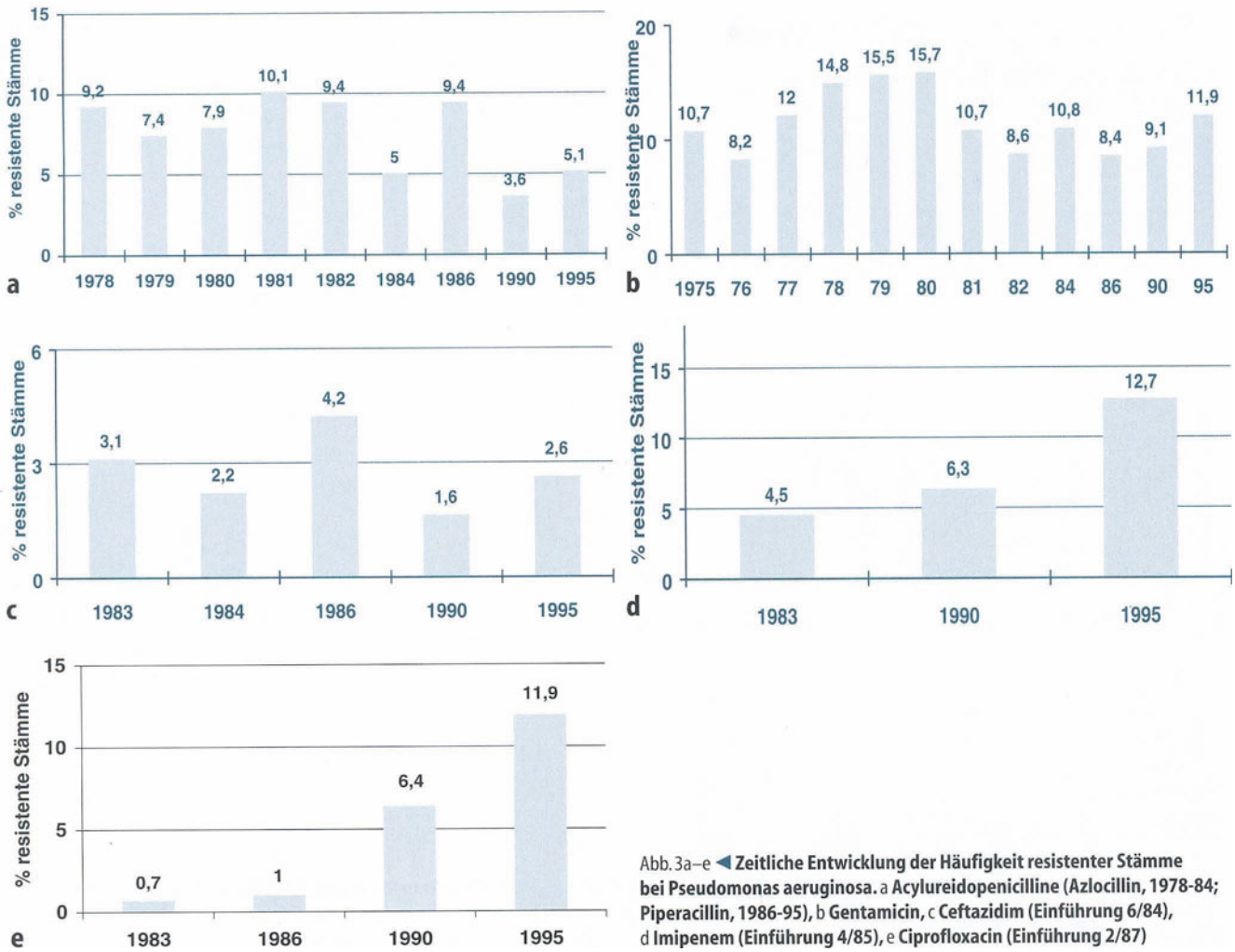


Abb. 3a–e ◀ **Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit resistenter Stämme bei Pseudomonas aeruginosa.** a **Acylureidopenicilline (Azlocillin, 1978-84; Piperacillin, 1986-95),** b **Gentamicin,** c **Ceftazidim (Einführung 6/84),** d **Imipenem (Einführung 4/85),** e **Ciprofloxacin (Einführung 2/87)**

Diskussion

Die Auswertung der Daten aus den multizentrischen Untersuchungen der Arbeitsgemeinschaft ergab, daß im Zeitraum von 1975 bis 1984 bei fast allen untersuchten Bakteriengruppen eine nahezu unveränderte Resistenzlage bestand. Bei *S. aureus* war die Resistenz gegen Erythromycin sogar rückläufig. Die Resistenz von Gentamicin, Cotrimoxazol und Tetracyclin bei *Klebsiella sp.* nahm ebenfalls ab. Der gleichzeitige Resistenzrückgang gegenüber mehreren Substanzen läßt dabei eine Abnahme mehrfach resistenter Klebsiella-Stämme vermuten. Aufgrund dieser Datenlage wurde Mitte der achtziger Jahre festgestellt, daß „trotz lokaler Resistenzepidemien die großen Resistenzprobleme in Mitteleuropa überwunden wurden" [5]. Als Gründe hierfür wurden seinerzeit eine verbesserte Infektionskontrolle, die Anwendung einer rationalen Chemotherapie und die Einführung neuer Chemotherapeutika wie den Betalactamase-stabilen Cephalosporinen mit guter Wirksamkeit gegenüber mehrfach resistenten Klebsiellen angenommen.

„Trotz der Einführung weiterer neuer Substanzklassen wie der Carbapeneme und der Fluorochinolone kam es nach 1984 bei vielen Bakterienarten zu einem Anstieg der Resistenzhäufigkeit."

Bei *E. coli* zeigt sich zwar eine unveränderte Resistenzsituation bei den modernen Cephalosporinen (Cefotaxim) und Carbapenemen (Imipenem); gegenüber einigen älteren Antibiotika wie zum Beispiel Ampicillin, Cotrimoxazol, Gentamicin sowie gegenüber den Fluorochinolonen (Ciprofloxacin) ist dagegen eine z.T. deutliche Resistenzzunahme zu beobachten. Bei *P. aeruginosa* ist die Resistenzsituation bei Ceftazidim, den Aminoglykosiden und den Breitspektrumpenicillinen nahezu unverändert, auffällig ist jedoch die Zunahme der Resistenz gegenüber Imipenem und Ciprofloxacin.

Der Anteil Oxacillin (Methicillin)-resistenter Stämme bei *S. aureus* und den Koagulase-negativen Staphylokok-

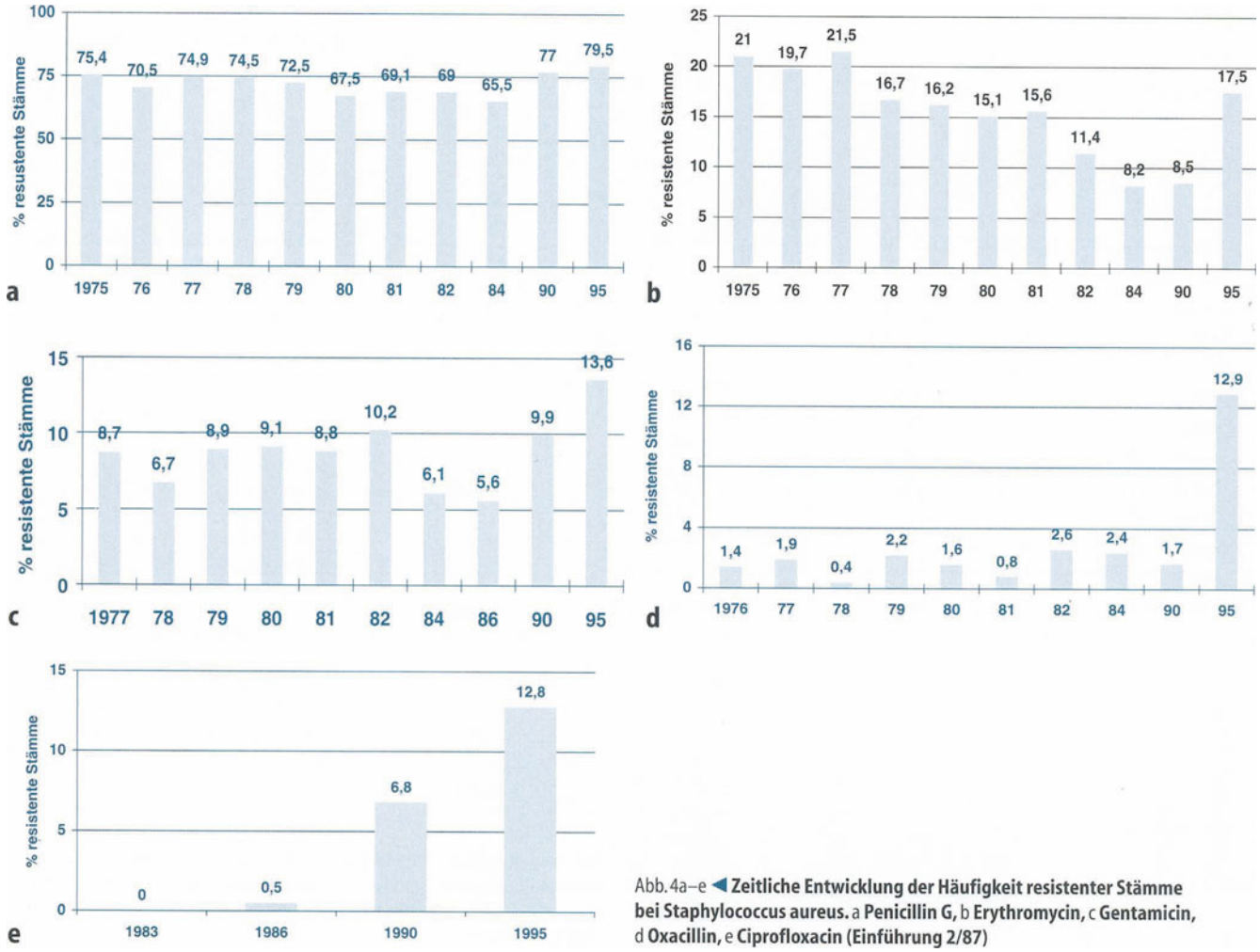


Abb. 4a–e ◀ **Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit resistenter Stämme bei Staphylococcus aureus.** a **Penicillin G,** b **Erythromycin,** c **Gentamicin,** d **Oxacillin,** e **Ciprofloxacin (Einführung 2/87)**

ken hat nach 1990 stark zugenommen. Festzustellen ist auch eine Zunahme multiresistenter Staphylokokken. Dies verdeutlicht der gleichzeitige Anstieg der Resistenz gegenüber Oxacillin, Gentamicin und Ciprofloxacin.

Die Resistenzsituation von Ampicillin bei *E. faecalis* ist unverändert günstig, während sich die Resistenzsituation von Erythromycin, Tetracyclin, Cotrimoxazol und den Fluorochinolonen verschlechtert hat. Die Situation bei *E. faecium* ist – auch wenn im Jahr 1995 nur jeweils 3,8% der Stämme Vancomycin- bzw. Teicoplanin-resistent waren – problematisch, weil die Hälfte der Stämme gegen Ampicillin resistent ist.

Über die Ursachen für den beschriebenen Anstieg der Resistenz kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Es sind jedoch eine Zunahme des Selektionsdruckes sowie veränderte ökologische und epidemiologische Gegebenheiten zu vermuten.

Ein steigender Verbrauch von Antibiotika geht im allgemeinen mit einer Zunahme der Resistenzhäufigkeit einher, weil damit ein höherer Selektionsdruck auf die Erreger ausgeübt wird. Darüber hinaus ist es fraglich, ob die Anwendung von Antibiotika im Einzelfall immer notwendig ist und – falls dies der Fall ist – ob die Dosierungsempfehlungen befolgt werden. Oft wird nicht zuletzt aus falsch verstandenen Kosten/Nutzen-Überlegungen eine zu kurze Behandlungsdauer oder zu niedrige Dosierung gewählt. Dies kann sich ungünstig auf die therapeutische Situation auswirken, da hierdurch die Selektion weniger empfindlicher Zellen aus einer Erregerpopulation gefördert wird.

Schließlich muß der Einsatz antibiotisch wirksamer Substanzen als „Leistungsförderer" in der Tiermast als ein wichtiger Aspekt bei der Risikoabschätzung weiter zunehmender Antibiotika-Resistenzen in Betracht gezogen werden [12].

Fazit für die Praxis

Aufgrund des stark wachsenden Anteils älterer und immungeschwächter Menschen wird die Zahl von Patienten mit Infektionen zukünftig noch ansteigen. Dies könnte auch einen zunehmenden Antibiotikaverbrauch zur Folge haben. Durch den erhöhten Selektionsdruck werden Bakterien nicht nur schneller resistent, sondern sie verbreiten sich auch rascher. Wichtig sind daher – neben der Einhaltung von Hygienemaßnahmen und der Vermeidung der Erregerübertragung von Patient zu Patient – der sorgfältige Umgang mit verfügbaren Antibiotika, neue Strategien in der Behandlung mit etablierten Substanzen und die Entwicklung neuer Wirkstoffe, insbesondere solcher, die zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente Erreger geeignet sind.

Literatur

1. Baquero F (1997) **Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics.** J Antimicrob Chemother 39 [Suppl A]: 1–6
2. Michel M, Gutmann L (1997) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities.** Lancet 349(9069): 1901–1906
3. Voss A, Kresken M (1996) **Antibiotic resistance in staphylococci in Europe.** Chemotherapy 42 [Suppl 2]: 13–18
4. Swartz MN (1994) **Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies.** Proc Nat Acad Sci USA 91: 2420–2427
5. Kresken M, Wiedemann B (1987) **Die Epidemiologie der Resistenz bei Bakterien und ihre Bedeutung für die Wirksamkeit von Chemotherapeutika.** Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother 6–6: 869–1063
6. Kresken M (1989) **Veränderungen der Resistenzlage wichtiger Bakteriengruppen gegenüber Chemotherapeutika.** Ergebnisse einer überregionalen kooperativen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus den Jahren 1975 bis 1986. Krankenhauspharmazie 5: 147–158
7. Kresken M (1995) **Prävalenz der Resistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies gegenüber älteren und neueren Antibiotika in Europa.** Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1990. Bundesgesundhbl 38: 170–178
8. Kresken M, Hafner D (1996) **Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa.** Bericht über die Ergebniss einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995. Chemother J4: 225–230
9. Jones RN (1996) **Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients.** Am J Med 100 [Suppl 6A]: 3–12
10. Spencer RC (1996) **Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 281–285
11. Voelker R (1996)**New group tracks hospitals' drug-resistant bugs.** JAMA 275 (3): 177–178
12. Hafner D, Brauers J, Kresken M, Reinert RR (1998) **Aspekte bakterieller Resistenzen gegenüber Antibiotika in Europa.** Apotheken-Magazin 9: 200–206

Weiterführende Literatur

Centers for Disease Control (1993) **Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in the United States 1989–1993.** MMWR 42: 5987–5994

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 26–34 © Springer-Verlag 1999

R. Helmuth • Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin

Zum Stand der Diskussion

Zusammenfassung

In den letzten anderthalb Jahren hat die Diskussion um den Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin wesentlich an Intensität zugenommen. Die Gründe dafür liegen im Anstieg der Resistenzraten bei bakteriellen Krankheitserregern, sowohl im human- als auch im veterinärmedizinischen Bereich. Speziell in der Agrarwirtschaft und beim landwirtschaftlichen Nutztier jedoch gibt es Bereiche, die außerhalb der klassischen Therapieformen liegen. Dazu gehören vor allem rein prophylaktische Maßnahmen mit teilweise fragwürdigen Wirkstoffkombinationen und Dosierungen sowie der nutritive Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen zu wachstumsfördernden Zwecken.
Im vorliegenden Artikel wird versucht, umfangreiche Expertentagungen und Berichte zum Thema der Resistenzentwicklung gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen zusammenzufassen und den momentanen Stand der Diskussion im Bereich der Veterinärmedizin wiederzugeben.
Dem BgVV erscheinen die momentan vorhandenen Gesetzesgrundlagen zur Regelung und Zulassung des Gebrauchs von antimikrobiell wirksamen Substanzen ausreichend. Dabei ist es gleich, ob sie als Arzneimittel oder zu wachstumsfördernden Zwecken eingesetzt werden. Wichtig hierbei ist, daß diese Regelungen befolgt und durch entsprechende Überwachungsmaßnahmen umgesetzt und kontrolliert werden.
Die Agrarwirtschaft sollte sich darum bemühen, den Antibiotikaeinsatz in Zukunft auf die Therapie der Tiere zu beschränken und andere Anwendungen durch bereits existierende oder neu zu schaffende alternative Maßnahmen (Hygiene, Management, Impfprogramme, Probiotika, Züchtung resistenter Rassen etc.) zu ersetzen.

In den letzten anderthalb Jahren hat die Diskussion um den Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin wesentlich an Intensität zugenommen. Die Gründe dafür liegen im Anstieg der Resistenzraten bei bakteriellen Krankheitserregern, sowohl im human- als auch im veterinärmedizinischen Bereich.

„Generell muß davon ausgegangen werden, daß jeder Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen einen Selektionsdruck auf bestehende Populationen ausübt."

Eine Zunahme der Resistenzen kann deshalb auch auf den therapeutischen Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen zurückzuführen sein. Das gilt auch für die Humantherapie bei ambulanter und stationärer Behandlung sowie für den sachgerechten Einsatz der Substanzen in der Veterinärmedizin. Folglich wird man niedrige Resistenzniveaus akzeptieren müssen.

Speziell in der Agrarwirtschaft und beim landwirtschaftlichen Nutztier jedoch gibt es Bereiche, die außerhalb der klassischen Therapieformen liegen. Dazu gehören rein prophylaktische Maßnahmen wie z. B. die sogenannte Aufstallungsprophylaxe mit teilweise fragwürdigen Wirkstoffkombinationen sogenannter „Antibiotikacocktails" oder das Bruteidipping. Außerdem wird auch bei metaphylaktischen Maßnahmen, der Bestandsbehandlung bei nur einem oder wenigen erkrankten Tieren, ein hoher Selektionsdruck erzeugt. Das gilt besonders, wenn dabei aus Kostengründen von vornherein zu niedrige Dosierungen in Fütterungsarzneimitteln oder Hofmischungen eingesetzt werden. Aufgrund ihrer großen Einsatzmengen, möglicher inhomogener Vermischungen, verringerter Futteraufnahme von Einzeltieren und teilweise antagonistischer Wirkstoffkombinationen bieten diese generell ein erhöhtes Selektionspotential [1]. Durch den Einsatz in ge-

Dr. Reiner Helmuth
Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin,
Nationales Referenzlabor für Salmonellen,
Postfach 480447, D-12254 Berlin

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 26–34 © Springer-Verlag 1999

R. Helmuth

Use of antimicrobial agents in animals – a review of ongoing discussions

Summary

In the last 1 to 2 years the discussion about the use of antimicrobial agents in animal husbandry has intensified considerably. The main reason for this intensification is the increase of resistance to antimicrobial agents in microorganisms in humans as well as in animals. Especially in agriculture and in food producing animals antimicrobial agents are used for purposes other than therapy in a classical sense, such as the use for purely prophylactic measures – with partly questionable combinations and dosing – and the use of antimicrobials for growth promotion. The intention of this article is to review the various expert meetings and reports on resistance development and to summarise the current state of discussion on this issue in the area of veterinary medicine.
The German Federal Institute for Consumers Protection and Veterinary Medicine (BgVV) sees no need to change the current laws and regulations on approval and consumption of antimicrobial agents, regardless whether they are used for therapeutic or growth promotion purposes. But it is important to strictly follow these rules und to survey their implementation.
The use of antimicrobial agents in agriculture should primarily be restricted to treatment of infections in animals. The use of antimicrobials in animals for other purposes should be replaced by other, already existing or newly developed alternative measures (e.g. hygiene, management, vaccination, probiotics, or the breeding of infection-resistant livestock).

samtten Beständen gilt dies auch für die nutritive Nutzung antimikrobiell wirksamer Substanzen zu wachstumsfördernden Zwecken.

Antimikrobiell wirksame Substanzen und Antibiotika gehören sicherlich zu den wirksamsten Arzneimitteln, die dem Therapeuten in der Human- und Veterinärmedizin zur Verfügung stehen. Der Grund dafür liegt an dem Prinzip ihrer Wirkung auf die Bakterienzelle. Dieses beruht darauf, möglichst selektiv wichtige Stoffwechselprozesse in bakteriellen Zellen zu blockieren oder durch biochemische Veränderungen zu inaktivieren. Tatsächlich ist es für Arzt und Patient gleichermaßen befriedigend und erleichternd, wie schnell diese Arzneimittel bei einem erkrankten Patienten zum Therapieerfolg führen, sofern eine Sensitivität des Erregers vorliegt.

Heutzutage stehen dem Therapeuten eine Vielzahl von Wirkstoffen zur Verfügung, die sich gegen verschiedene Angriffsorte innerhalb einer Bakterienzelle richten. Zu den Wirkprinzipien gehören die Beeinflussung der Proteinbiosynthese, der Zellwandsynthese, der Nukleinsäuresynthese oder anderer metabolischer Stoffwechselprozesse. Auf der anderen Seiten zeigte es sich immer wieder, daß eine Resistenzentwicklung innerhalb von drei bis fünf Jahren nach Einführung einer neuen Substanz sichtbar wird.

Natürliche und erworbene Resistenz

Auf molekularer Ebene können im wesentlichen zwei Arten der Resistenz unterschieden werden: Die erste ist die sogenannte natürliche Resistenz, die auf dem Fehlen des Angriffsortes der antimikrobiell wirksamen Substanz beruht. Die zweite Art ist die erworbene Resistenz, bei der in der Zelle spezifische Resistenzmechanismen exprimiert werden. Die dabei zugrunde liegenden Resistenzmechanismen können auf einer reduzierten Permeabilität der Zellwand, einem veränderten Angriffsort der Substanz, dem aktiven Efflux oder der Produktion inaktivierender oder modifizierender Enzyme beruhen.

Haben sich Resistenzgene, die zur Ausbildung einer der o. g. Resistenzmechanismen führen, in einer Zelle oder Population etabliert, können sie durch Konjugation, Transformation und Transduktion verbreitet werden. Dabei können auch Speziesschranken überschritten werden. Heute verursachen in der Humanmedizin resistente Staphylokokken, Streptokokken, Mycobakterien, Pseudomonaden und Haemophilus-Erreger die größten Probleme.

„Von besonderer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen und die Veterinärmedizin sind die Resistenzprobleme bei zoonotischen Erregern."

Von besonderer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen und die Veterinärmedizin sind allerdings die Resistenzprobleme bei zoonotischen Erregern wie Salmonellen, Campylobacter spp. und anderen Enterobakteriaceaen sowie den Enterokokken.

Nach Einschätzung eines Editorials des British Medical Journals [2] kann aufgrund der Daten von Harrison und Lederberg [3] für die USA davon ausgegangen werden, daß in der Humanmedizin rund 50% und in der gesamten Landwirtschaft weitere 50% der antimikrobiell wirksamen Substanzen eingesetzt werden. Bei der humanmedizinischen Nutzung werden ungefähr 20% in den Hospitälern und die restlichen 80% bei ambulanten Patienten verwandt. Davon können nach neueren Schätzungen 20–50% als überflüssig und nicht sachgerecht eingesetzt betrachtet werden. Bei der landwirtschaftlichen Nutzung werden in den USA lediglich ca. 20% für rein therapeutische Zwecke und rund 80%, d.h. also der größere Teil aller verwendeten Substanzen, zur Prophylaxe bzw. nutritiven Anwendung eingesetzt. Dabei kann auch hier davon ausgegangen werden, daß ca. 40–80% des veterinärmedizinischen Einsatzes fragwürdig ist.

Abb. 1 ▼

Schlußfolgerungen und Empfehlungen der World Health Organization zur Verhütung der Ausbreitung resistenter Mikroorganismen – Berlin 1997

Schlußfolgerungen

- Beim Nutztier eingesetzte antimikrobiell wirksame Substanzen haben Einfluß auf die öffentliche Gesundheit und Humanmedizin
- Die Größe des Beitrags auf die Resistenzentwicklung bei humanpathogenen Bakterien ist unbekannt,e r ist u. a. abhängig von der Konzentration und Dauer der Anwendung
- Resistente Bakterien und ihre Resistenzgene können sich zwischen Mensch, Tier und anderen Ökosystemen ausbreiten
- Diese Ausbreitung zeigt sich besonders bei Salmonellen, Enterokokken, E. coli und Campylobacter

Empfehlungen

- Verschreibung antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin nur durch qualifiziertes Personal
- Der Einsatz von Antiinfektiva darf kein Ersatz für mangelnde Hygiene sein
- Der Einsatz von antimikrobiell wirksamen Wachstumsförderern soll generell beendet werden
- Wachstumsförderer sollen durch sichere, nicht antimikrobiell wirksame Maßnahmen ersetzt werden
- Kein unnötiger Einsatz von Therapieantibiotika zu prophylaktischen Zwecken
- Festlegung von Grenzwerten für unakzeptable Resistenzraten, eventuell zu ergreifende Kontrollmaßnahmen und Kriterien bezüglich der Art der Resistenz. Sind diese überschritten, soll auch bei schon zugelassenen Präparaten eine Rücknahme der Zulassung erfolgen
- Behörden sollen Aufzeichnungen über den Ex- und Import sowie den Einsatz der Substanzen führen
- Tolerierbare Rückstandsmengen sollen international harmonisiert werden
- Rückstandsmengen sollen auf nationaler Ebene erfaßt werden
- Die WHO koordiniert diese Maßnahmen

Bestandsaufnahmen und Empfehlungen zum Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen

Es gibt eine wahre Flut von neueren Berichten und Konferenzen, die sich dem Thema der Antibiotikaresistenz prioritär gewidmet haben. Dazu gehören u. a. zwei Konferenzen der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die erste mit dem Titel: „The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals", Berlin, 13.–17. Oktober 1997, die zweite: „On the Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health", Genf, 2.–5. Juni 1998.

Das Ziel der Konferenz in Berlin war es, herauszufinden, ob der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Nutztierhaltung zu Problemen im Bereich der Humanmedizin führt. Im Verlauf der fünftägigen Tagung wurden Expertengruppen eingesetzt, die jeweils bestimmte Teilaspekte der Problematik bewerteten. Dazu gehörten:

- Der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Nutztierproduktion und ihr Einfluß auf die Humanmedizin
- Die Erfassung von Resistenzdaten aus dem Bereich der Veterinärmedizin und das Risikomanagement auf der Ebene der Produktion Lebensmittel liefernder Nutztiere
- Der sorgsame Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen im Bereich der Agrarwirtschaft und speziell der Lebensmittelgewinnung

Einige der erzielten Ergebnisse sind in der Abb. 1 dargestellt. Es soll hier jedoch besonders betont werden, daß nach langjähriger Diskussion seit dem Swann-Report 1969 von den internationalen Experten festgehalten wurde, daß der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen bei Lebensmittel liefernden Nutztieren zu Problemen in der Humantherapie führt. Diese Probleme sind im Bereich der Salmonellen, *Campylobacter spp.* und *Escherichia coli* besonders ausgeprägt. Eine umfassende Zusammenfassung der Tagung bietet der Report der WHO [4].

Einsatz von Chinolonen

Im Gegensatz zu der Berliner WHO-Tagung, die den Einsatz aller Klassen antimikrobieller Substanzen zum Inhalt hatte, konzentrierte sich die Tagung in Genf auf den Einsatz einer bestimmten Substanzklasse, nämlich der Chinolone, hier speziell der Fluorchinolone [5]. Ihr Einsatz in der Veterinärmedizin wurde in vielen Bereichen als besonders kritisch angesehen, weil die Chinolone eine große Bedeutung für die Therapie humaner Infektionen gerade auch mit multiresistenten Erregern aufweisen. Zu diesen gehören auch zoonotische Bakterien, die primär Erkrankungen des Darms hervorrufen, in einigen Fällen aber auch zum Tode geführt haben. Speziell diese Erreger können vom Tier über Lebensmittel den Menschen erreichen und Infektionen hervorrufen. Deshalb wurde für die Fluorchinolone häufig der humanmedizinische Vorbehalt, also die alleinige Anwendung beim Menschen, gefordert. Wie Tabelle 1 zeigt, werden diese Substanzen heutzutage jedoch weltweit (auch in Europa und somit der Bundesrepublik Deutschland) bei einer

Tabelle 1
Weltweit beim Tier zugelassene Chinolone [5]

Substanz	Handelsname	Rind	Schwein	Huhn	Pute	Hund	Katze	Fisch
Enrofloxacin	Baytril	x	x	x	x	x	x	x[(a)]
Danofloxacin	Advocin, Advocid	x	x	x				
Norfloxacin	Quinabic			x	x			
Ofloxacin	Oxaldin			x	x			
Ciprofloxacin	Generica		x	x				
Sarafloxacin	Floxasol, Saraflox, Sarafin			x	x			x
Orbifloxacin	Victas, Orbax	x	x			x	x	
Marbofloxacin	Marbocyl	x	x			x	x	
Flumequine	viele	x	x	x				x
Oxolinic acid	viele	x	x	x				x
Difloxacin	Vetequinon, Dicural		x	x	x	x		

(a) Baytril ist nicht zugelassen, aber Generica werden in einigen Ländern eingesetzt

Vielzahl landwirtschaftlicher Nutztiere eingesetzt.

In Deutschland wurde diese Gruppe von Antibiotika zuerst 1989 für die Behandlung von Kälbern zugelassen. Danach erfolgten ihre Zulassungen für den Einsatz beim Schwein und Geflügel, speziell auch bei Puten. Während der WHO-Tagung wurden auch erstmalig Angaben über die Mengen des weltweiten Einsatzes der Fluorchinolone gemacht. Diese beziehen sich hauptsächlich auf die USA, die EU, Japan und Süd-Korea. Danach gelangen ungefähr 800 Tonnen aktiver Substanz in den Bereich der Humantherapie. 50 Tonnen werden im Bereich der Lebensmittel liefernden Nutztiere eingesetzt und 70 Tonnen gelangen weltweit als Generika zum Einsatz. Folglich beziffert sich der gesamte Verbrauch an Fluorchinolonen weltweit auf ungefähr 1000 Tonnen. Davon entfallen 120 Tonnen auf Lebensmittel liefernde Nutztiere und ca. 20–25% auf den Bereich der kleinen Haustiere wie Hund, Katze etc. [5, 6].

Angesichts dieses zunehmend massiven Einsatzes der Fluorchinolone und einer steigenden Resistenzproblematik untersuchte die WHO, welches die bekannten und möglichen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten und der Ausbreitung chinolonresistenter Erreger aus Lebensmittel und anderen zoonotischen Bakterien sind und inwiefern sie zu Infektionen beim Menschen führen können. Außerdem sollten die Bedingungen und das Ausmaß des Einsatzes verschiedener Chinolone im humanen und veterinärmedizinischen Bereich erfaßt und bewertet werden. Letztendlich waren das Ziel, spezifische Empfehlungen für Forschungsschwerpunkte und Resistenzerfassungsprogramme, die ein entsprechendes Risikomanagement gestatten, zu erarbeiten.

Nach intensiver Diskussion beschlossen die Teilnehmer der Tagung auszugsweise die in der Abb. 2 dargestellten Empfehlungen.

Erarbeitung von EU-Richtlinien

Die dritte Konferenz hatte den Titel: „Die mikrobielle Bedrohung“ und fand vom 6. bis 10. September 1998 in Kopenhagen statt. Diese Konferenz wurde auf Betreiben der obersten Gesundheitsbeamten der Europäischen Union initiiert. Sie wurde gemeinsam von dem dänischen Gesundheitsminister Koch und dem Landwirtschaftsminister Dam Kristensen in Anwesenheit ihrer Königlichen Hoheit Prinzessin Alexandra von Dänemark organisiert und eröffnet. Anläßlich der Konferenz gab die angesehene Fachzeitschrift „British Medical Journal“ ein Sonderheft zur Resistenzproblematik heraus [7].

Hauptanliegen der Konferenz war es, für die Gesundheitsminister der EU Richtlinien zu erarbeiten, wie das Problem der Antibiotikaresistenz kontrolliert und eine weitere Zunahme verhindert werden kann. Deswegen sollten die aktuellen Daten zu folgenden Problembereichen erfaßt werden:

- Medizinische Konsequenzen der Resistenz
- Prävalenz resistenter Mikroorganismen in den EU-Mitgliedsstaaten
- Kriterien für die Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Human- und Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft
- Produktions-, Verkaufs- und Verbrauchsmengen antimikrobiell wirksamer Substanzen in den EU-Mitgliedsstaaten
- Korrelation zwischen dem Verbrauch antimikrobiell wirksamer Substanzen und dem Auftreten resistenter Mikroorganismen
- Definition notwendiger Forschungsaktivitäten
- Entwicklung von Richtlinien für den sorgsamen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Substanzen
- Entwicklung von Erfassungssystemen für Resistenzraten

Abb. 2 ▼

Empfehlungen der WHO-Tagung über den Einsatz von Chinolonen bei Lebensmittel liefernden Nutztieren – Genf, Juni 1998

Forschungsschwerpunkte

- Bedeutung von Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Fluorchinolone für den Verlauf und die Behandlung humaner Infektionen
- Ausbreitung quinolonresistenter Bakterien zwischen Nutztieren und Landwirten
- Entwicklung ökonomisch vertretbarer Alternativen zum Einsatz von antimikrobiell wirksamen Substanzen

Datenerfassung

- Resistenzniveaus bei landwirtschaftlichen Nutztieren
- Einsatz von Fluorchinolonen bei landwirtschaftlichen Nutztieren
- Angleichung der Erfassungssysteme für Fluorchinolonresistenzen
- Überwachung soll vor allem die Erreger *E. coli*, Salmonella und Campylobacter erfassen
- Definition verbindlicher Grenzwerte bei der Ermittlung der MHK

Einsatz der Fluorchinolone bei Lebensmittel liefernden Nutztieren

- Es besteht dringender Bedarf, mehr Informationen über die Mengen der beim Nutztier eingesetzten Fluorchinolonen zu erhalten
- Diese Daten sollten idealerweise mit den ermittelten Resistenzraten verknüpft werden

Entwicklung von Richtlinien zum sorgsamen Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe bei Nutztieren

- Die WHO und FAO und das OIE sollen eine Zusammenarbeit initiieren, die der Schaffung eines Codex für den sorgsamen Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen dient
- Der Einsatz von Fluorchinolonen sollte nur unter Überwachung eines Veterinärmediziners und unter Aufzeichnungspflicht relevanter Daten erfolgen
- Der Einsatz von Fluorchinolonen soll auf einer Diagnose, der Reinkultur des Erregers und der Erfassung seiner antimikrobiellen Empfindlichkeit basieren
- Wann immer möglich, sollen andere antimikrobiell wirksame Substanzen mit engem Wirkspektrum dem Einsatz der Fluorchinolone vorgezogen werden
- Der Einsatz von Fluorchinolonen soll nur rein therapeutischen Maßnahmen vorbehalten bleiben

Die Konferenz lief in zwei Phasen ab. Vor Beginn tagten fünf Expertengruppen, die sich jeweils mit Teilgebieten der Resistenzproblematik auseinandersetzten. Sie brachten in jeder Gruppe ungefähr 30 Experten des jeweiligen Gebiets zusammen und waren aufgefordert, Empfehlungen zu einem der folgenden Themenbereiche zu erarbeiten:

- Auswirkungen der Resistenz gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen für den humanmedizinischen Bereich
- Erfassung der Häufigkeit des Auftretens resistenter Mikroorganismen
- Erfassung des mengenmäßigen Einsatzes antimikrobiell wirksamer Substanzen
- Definition des sorgsamen Umgangs mit antimikrobiell wirksamen Substanzen in der Veterinär- und Humanmedizin
- Entwicklung von Richtlinien für Forschungsprogramme

Anschließend wurden die in den Einzelgruppen erarbeiteten Empfehlungen durch den gesamten Workshop, an dem ungefähr 350 Experten teilnahmen, diskutiert. Diese Experten kamen aus allen Bereichen, die mit dieser Problematik befaßt sind. Speziell vertreten waren Veterinär- und Humanmediziner, Ministerialbeamte sowie Hersteller und Anwender antimikrobiell wirksamer Substanzen. Nach einer intensiven und langwierigen Diskussion wurden am Ende der Konferenz die sogenannten „Kopenhagen Empfehlungen" verabschiedet (siehe Seite 35).

Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen zu wachstumsfördernden Zwecken

Besondere Aufmerksamkeit erhielt auf allen Tagungen der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen zu wachstumsfördernden Zwecken. Dabei muß allerdings beachtet werden, ob diese Diskussionen im internationalen oder europäischen Raum stattfanden. Einige Länder setzen noch Tetracycline und Beta-Laktame als Wachstumsförderer ein. Ihre Verwendung ist in der EU allerdings verboten.

Wachstumsförderer standen immer im Mittelpunkt der kritischen Diskussion über den Einsatz von Antiinfektiva in der Veterinärmedizin. Seit dem Swann-

Tabelle 2
Momentan in der EU zugelassene problematische Wachstumsförderer und ihre äquivalenten humanmedizinischen Therapeutika

Wachstumsförderer	Wirkstoff	Humanmedizinisches Therapeutikum
Avoparcin Zulassung ruht EU-weit seit April 1997	Glykopeptid	Vancomycin
Spiramycin*	Makrolid/MLS	Erythromycin und andere neuere Makrolide
Tylosin*	Makrolid/MLS	Erythromycin und andere neuere Makrolide
Virginiamycin**	Streptogramin/MLS	Synercid

**Verbote bestehen in Schweden und Finnland; **Verbote bestehen in Schweden und Dänemark*

Report 1969 wird ihr Gebrauch jedoch vermehrt in Frage gestellt und ihre Zulassung wurde 1987 für die Europäische Union erstmalig mit dem Inkrafttreten einer Leitlinie [8] zur Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen geregelt.

„International scheint sich die Meinung durchzusetzen, daßkurzfristig auf den Einsatz derjenigen Wachstumsförderer verzichtetwerden kann, die Resistenzen gegen Therapieantibiotika der Humanmedizin selektieren."

Diese Sichtweise ist jedoch in der Europäischen Union bereits durch Verabschiedung der Leitlinie realisiert. Probleme innerhalb der Europäischen Union gibt es jedoch mit Substanzen, die vor Verabschiedung der Leitlinie 1987 zugelassen waren. Wie Tabelle 2 zeigt, gehören dazu Vertreter der Glykopeptidantibiotika, der Streptogramine und der Makrolide.

Auf EU-Ebene ruht die Zulassung des Glykopeptidantibiotikums Avoparcin, das als Wachstumsförderer eingesetzt wurde. Diese Zulassung wurde widerrufen, da Glykopeptid-resistente Enterokokken häufig aus Nutztieren, speziell Geflügel, isoliert werden konnten. Gleichzeitig gab es Probleme bei der Behandlung von Patienten, die Enterokokkeninfektionen aufwiesen. Anders sieht es bei dem Streptogramin Virginiamycin und den Makroliden Spiramycin und Tylosin aus. Sie sollen neu bewertet werden, da inzwischen auch für die Streptogramine therapeutische Anwendungen in Form des Kombinationspräparates Synercid vorliegen.

Vor diesem Hintergrund werden momentan drei Meinungen um die Zukunft der Wachstumsförderer diskutiert. Die erste fordert das sofortige Verbot und damit den Ausstieg aus dem Einsatz dieser antimikrobiell wirksamen Substanzen. Andere vertreten die Meinung, daß bei konsequenter Anwendung der in Europa bestehenden Leitlinien Verbrauchersicherheit gegeben ist. Allerdings müssen alle Substanzen, die bereits vor Inkrafttreten der Leitlinie zugelassen waren, überprüft und ihre Zulassung eventuell widerrufen werden. Eine dritte Gruppe speziell aus dem Bereich der Hersteller und Vertreiber der Substanzen möchte vor einschneidenden administrativen Maßnahmen mehr Forschungsergebnisse und vor allem eine Risikoabschätzung des Einsatzes dieser Wachstumsförderer sehen.

Erfassung von Resistenzraten innerhalb der Europäischen Union

Die Erfassung von Resistenzraten (Prävalenz von Resistenzen) bei veterinärmedizinisch wichtigen bakteriellen Infektionserregern erfolgt heute in den meisten Ländern noch auf rein nationaler Ebene. Gezielt durchgeführte Programme zur Ermittlung der Resistenzraten bei veterinärmedizinisch relevanten Mikroorganismen weist speziell Dänemark mit seinem DANMAP Programm [9] und teilweise auch die Bundesrepublik Deutschland auf. In der Bundesrepublik Deutschland wird traditionsgemäß die Resistenzrate bei Salmonellen im Nationalen Referenzlabor für Salmonellen des BgVV erfaßt.

Außerdem wird in der Veterinärmedizin Deutschlands gegenwärtig die Resistenz von tierpathogenen Erregern gegen antimikrobielle Wirkstoffe in Tierarzneimitteln routinemäßig geprüft.

„Die Resistenzsituation gegen Leistungsförderer und Human-Antibiotika ist bei tierpathogenen Erregern weitgehend unbekannt."

Es wird routinemäßig überwiegend der Agar-Diffusionstest als Papierblättchentest angewandt, wobei die Prinzipien der Arbeitsweise nach DIN 58 940 beachtet und eingehalten werden.

Seit 1992 erfolgt in Deutschland die Erfassung der Resistenz als Risiko einer Arzneimittelwirkung auf der Grundlage der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (B. Anz. Nr. 91, vom 16.5.1990) in Ergänzung des § 56 des AMG durch das BGA bzw. BgVV jährlich von 29 bis 32 veterinärmedizinisch-diagnostischen Instituten mit Hilfe eines Computerprogramms [10].

Diesen Erfassungen liegen jedoch keine definierten Probenahmeverfahren zugrunde. Die gewonnenen Daten reflektieren nur das Resistenzverhalten der Isolate, die an mikrobiologische Laboratorien gesandt werden. Anders ist die Situation des Programms DANMAP in Dänemark. Hier werden spezifisch benannte Erreger, die einem bestimm-

ten Probenplan entstammen, jährlich wiederholt überwacht und hinsichtlich ihrer Resistenz charakterisiert. Dafür stehen besondere Finanzmittel zur Verfügung. In anderen Ländern Europas gibt es nur eine rein projekt- oder regionalbezogene Erfassung entsprechender Resistenzdaten. Deswegen wurde in all den vorgenannten Konferenzen betont, wie wichtig es ist, entsprechende Erfassungssysteme auf nationaler europäischer und auch internationaler Ebene zu initiieren. Um solch ein Programm für den veterinärmedizinischen Bereich in der Europäischen Union in Kraft treten zu lassen, fand in Paris vom 16. bis 18. September 1998 eine erste Tagung des europäischen FAIR PL97–3654 Programms statt. Sie brachte ca. 30 Vertreter aller Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zusammen. Die Teilnehmer waren in den meisten Fällen die Leiter entsprechender Referenzlabore für veterinärmedizinisch relevante Erreger.

Die Hauptziele der konzertierten Aktion sind:

- Wissenschaftlicher und personeller Austausch zwischen denjenigen Arbeitsgruppen Europas, die über Antibiotikaresistenz bei veterinärmedizinisch relevanten Erregern arbeiten
- Erarbeitung von wissenschaftlichen Empfehlungen für die Europäische Union
- Benennung neuer Forschungsprogramme, die durch die EU finanziert werden
- Initiierung der Bildung eines europäischen Überwachungssystems für Resistenzdaten
- Angleichung und Standardisierung der innerhalb der Europäischen Union zur Resistenzerfassung eingesetzten Methoden

Als Ergebnis dieser ersten Tagung der FAIR-Arbeitsgruppe lassen sich mehrere konkrete Übereinkünfte benennen. Zuerst wurden drei wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die sich jeweils mit einem Teilaspekt der Problematik beschäftigen, gegründet. Die erste setzt sich mit den Zoonosenerregern Salmonella und Campylobacter auseinander. Die zweite behandelt die Indikatorbakterien Escherichia coli und Enterokokken und die dritte Gruppe beschäftigt sich mit reinen Tierseuchenerregern, auch hier wurde wieder Salmonella benannt, aber auch *E. coli*, Pasteurellen, Staphylokokken und Streptokokken. Neben diesen mikrobiologischen gibt es technische Gruppen, deren Aufgabe in der Probennahme und der Analyse bzw. dem Gewinn der Daten liegt. Für 1998 ist die Sammlung aller über die Resistenz vorliegenden Daten zu dieser Thematik vorgesehen. Es ist beabsichtigt, diese Daten an das EU-Referenzlabor für die Epidemiologie der Zoonosen am BgVV in Berlin zur Analyse weiterzugeben. Auf der Grundlage dieser Daten soll dann für Ende 1999 in Frankreich ein durch die Arbeitsgruppe organisierter Kongreß über die Resistenzproblematik durchgeführt werden. Dieser Kongreß soll einen wesentlich größeren, internationalen Teilnehmerkreis haben.

Berichte des Vereinigten Königreichs zur Resistenzproblematik

Neben diesen Tagungen haben auch zwei Berichte aus Großbritannien wesentlich zur Versachlichung der Diskussion der Resistenzproblematik geführt. Der erste ist der siebente Bericht des Oberhauses (House of Lords) des Vereinigten Königreichs mit dem Titel „Resistance to Antibiotics and Other Anti-

Abb. 3 ▼

Empfehlungen des BgVV zum Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin und Tierernährung (Pressemitteilung 07/97 vom 14. April 1997)

- Strenge Anwendung der bestehenden Zulassungsrichtlinien für Futtermittelzusatzstoffe
- Verschreibung und Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen nur von Tierärzten
- Bessere Resistenz-Monitoringsysteme mit gezielter Information der Tierärzte
- Aufnahme der Wachstumsförderer in das Resistenz-Monitoring
- Definition von Bewertungskritierien für akzeptable und unakzeptable Resistenzraten
- Antibiotische Behandlung nur nach vorheriger exakter Diagnostik und Sensitivitätsprüfung des Erregers
- Beschränkung der Anwendung sowie der Anwendungsdauer von Antibiotika auf das notwendige Minimum
- Einsatz neuerer Antibiotika nur bei überzeugendem Nachweis eines therapeutischen Vorteils oder in schweren Notfällen
- Diversifikation und Rotation bei der Anwendung von Antibiotika im Hinblick auf die Resistenzlage im Sinne einer „kalkulierten Chemotherapie"
- Prophylaktische Verabreichung von Antibiotika nur bei strenger Indikation und nicht als Ersatz für erforderliche Hygienemaßnahmen
- Generelle Zurückhaltung bei der Verschreibung antimikrobieller Substanzen für Massenbehandlungen
- Optimierung der Haltungs- und Hygieneverhältnisse in der Tierhaltung
- Verstärkte Aufklärung der Tierhalter über die Leistungsfähigkeit von Impfstoffen und Immunprophylaxeprogrammen
- Aufklärung der Tierhalter über die Risiken des Einsatzes von Antibiotika

microbiological Agents“ [11]. Dieser Bericht setzt sich schwerpunktmäßig mit der Problematik in der Humanmedizin auseinander. Er betont, daß auch in diesem Bereich sehr viel getan werden muß, um die Resistenzsituation zu verbessern.

Der Bericht des Oberhauses macht auch klare Aussagen zu Fragen der Veterinärmedizin. Im wesentlichen bestätigt er die Empfehlungen, die auch von den zuvor geschilderten Tagungen ausgegangen sind, d. h. den Appell zu einem sorgsamen Umgang mit Antiinfektiva im Bereich der Veterinärmedizin. Auch dieser Bericht bestätigt die Notwendigkeit der Entwicklung von Richtlinien zum effizienten therapeutischen Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen unter Vermeidung eines hohen selektiven Potentials. Er empfiehlt den Verzicht auf Wachstumsförderer, die Kreuzresistenzen zu humanen und veterinären Therapieantibiotika zu selektieren sowie die Erweiterung der Forschung auf dem Gebiet der Risikoabschätzung und Risikovermeidung von Resistenzentwicklung durch den Einsatz beim Nutztier.

Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Agrarwirtschaft

Im Gegensatz zu dem Bericht des Oberhauses setzt sich der Bericht des Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (MAFF) speziell mit der Anwendung von antimikrobiell wirksamen Substanzen in der Agrarwirtschaft auseinander [12]. Sein Titel lautet „A Review of Antimicrobial Resistance in the Food Chain“ und wurde im Juli 1998 publiziert. Das Anliegen dieses Berichts war es, den momentanen wissenschaftlichen Erkenntnisstand über die Resistenz und ihre Relevanz in Bezug auf die Sicherheit der Nahrungsmittelkette zu beschreiben. Außerdem sollte auch dieser Bericht dem Ministerium Empfehlungen für zukünftige Forschungsgebiete und prioritär zu bearbeitende Bereiche geben. Die Ausführungen verstärken und bestätigen die bereits oben aufgeführten Angaben.

Durch eine intensive Literaturrecherche und die Diskussion der beteiligten Experten konnten folgende Schlüsse (in Auszügen) gezogen werden:

1. Der Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen beim Tier führt zur Selektion von Resistenzen.

2. Diese Resistenzen entwickeln sich auch in der normalen kommensalen Mikroflora, allerdings sind dort die zugrundeliegenden Mechanismen nicht gut untersucht.

3. Krankheitserreger können über das Fleisch, unpasteurisierte Milch und Gemüse von dem Tier auf den Menschen übertragen werden. Diese Übertragung ist wissenschaftlich sehr gut belegt. Allerdings ist die Übertragung von Antibiotikaresistenzen von Tieren auf den Menschen über Gülle und andere Abwässer nur unzureichend beschrieben.

4. Vom Tiere stammende Bakterien wie Salmonellen und Campylobacter können beim Menschen Erkrankungen hervorrufen. Außerdem wird darauf hingewiesen, daß auch Spezies der normalen kommensalen Flora der Tiere kurzzeitig den Menschen besiedeln können und vorhandene Resistenzgene auf andere Erreger und bakterielle Spezies weitergeben können.

Der Bericht des MAFF betont speziell, daß die Resistenzentwicklung gegenüber den Fluorchinolonen, Glykopeptiden und Makroliden einer besonderen Aufmerksamkeit bedarf.

Schlußfolgerungen

In dem vorgelegten Artikel wird versucht, umfangreiche Expertentagungen und Berichte zu dem Thema der Resistenzentwicklung gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen zusammenzufassen und den momentanen Stand der Diskussion im Bereich der Veterinärmedizin wiederzugeben. Dabei ist sich der Autor bewußt, daß der gesamte Inhalt langwieriger und teilweise kontroverser Expertendiskussionen nicht auf einigen Seiten umfassend dargestellt werden kann. Es wurde deswegen versucht, sich auf Themen, die für die Diskussion im Bereich der deutschen Veterinärmedizin wichtig erschienen, zu beschränken. Es bleibt jedoch festzuhalten, daß es heute als absolut gesichert anzusehen ist, daß ein Tierarzt, der zu irgendeinem Zweck ein Antiinfektivum einsetzt, damit eine Verantwortung übernimmt. Er übernimmt einerseits eine Verantwortung gegenüber seinem Patienten und dem erkrankten Tier, denn es gilt auch bei diesem, eine unerwünschte Resistenzentwicklungen zu verhindern. Auch das Tier hat einen Anspruch auf eine adäquate antimikrobielle Therapie und diese sollte selbstverständlich gegen den Erreger wirksam sein. Zusätzlich übernimmt der Tierarzt aber auch eine Verantwortung für die Sicherheit der aus dem Tier stammenden Lebensmittel und für die Gesundheit der Verbraucher, die diese Lebensmittel verzehren.

Dem BgVV erscheinen die momentan vorhandenen Gesetzesgrundlagen zur Regelung und Zulassung des Gebrauchs von antimikrobiell wirksamen Substanzen ausreichend. Dabei ist es gleich, ob sie als Arzneimittel oder zu wachstumsfördernden Zwecken eingesetzt werden. Wichtig ist hierbei, daß diese Regelungen befolgt und durch entsprechende Überwachungsmaßnahmen, die sie umsetzen, kontrolliert werden. Falls diese Überwachung jedoch unter den gegebenen Umständen nicht möglich erscheint, müßten entsprechende Gesetzesänderungen vorgenommen werden. Hierbei kommt allerdings nicht nur den Überwachungs- und Zulassungsbehörden eine Verantwortung zu, sondern auch den Hochschullehrern, die unsere Tierärzte und Landwirte ausbilden. Sie sollten vermehrt darauf hinweisen, daß die Resistenzentwicklung ein Problem für den Berufsstand und die Humanmedizin darstellt. Weiter stellt sie auch ein Problem für die öffentliche Gesundheit dar, und es gilt, entsprechendes Problembewußtsein bei den Herstellern und Anwendern zu schaffen.

Außerdem wäre es wünschenswert, wenn ähnlich wie in Dänemark in naher Zukunft auch in Deutschland ein Leitfaden für den Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen erarbeitet werden könnte. Er kann dem Praktiker wichtige

Hilfestellung bei der Therapie leisten und der jeweiligen Resistenzentwicklung angepasst werden. Somit könnte auch die Frage, in welchem Ausmaß Fluorchinolone überhaupt in der Veterinärmedizin notwendig sind, beantwortet werden. Nach dänischer Auffassung sind diese nur in sehr speziellen, seltenen Fällen anzuwenden. In der Regel können sie durch Antibiotika mit einem engeren Spektrum nach entsprechender Diagnostik ersetzt werden.

Letztendlich wird der weitere Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen bei Lebensmittel liefernden Nutztieren Auswirkungen darauf haben, wie sich die Resistenzsituation entwickelt. Gefahren zeichnen sich aber schon jetzt deutlich ab. Ein Fluorchinolon-resistenter Klon von Salmonella DT 104, der sich bei bestehendem erhöhtem Selektionsdruck massiv ausbreiten und zu fatalen Infektionen des Menschen führen könnte, wäre sicherlich aus humanmedizinischer Sicht eine Bedrohung für die Öffentlichkeit – ein erneuter Grund, manchen Lebensmitteln sehr kritisch gegenüberzustehen. Deswegen sollte sich die Agrarwirtschaft darum bemühen, den Antibiotikaeinsatz in der Zukunft auf die Therapie der Tiere zu beschränken und andere Anwendungen durch bereits existierende oder neu zu schaffende alternative Maßnahmen (Hygiene, Management, Impfprogramme, Probiotika, Züchtung resistenter Rassen etc.) zu ersetzen. Diese werden bereits in anderen Ländern und in einigen Produktionsbetrieben erfolgreich eingesetzt. Deswegen weist das BgVV erneut auf seine in der Pressemitteilung vom 10.10.1997 gemachten und in der Abb. 3 dargestellten Anforderungen zum Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen hin.

Literatur

1. Ungemach FR **Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Veterinärmedizin-Pharmakologische Aspekte.** In: 8. Herbstsymposium „Antibiotika und Resistenzproblematik" AfT und ATF
2. Wise R, Hart T, Cars O, Strulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M (1998) **Antimicrobial resistance is a major threat to public health.** Editorial: BMJ 317: 609
3. Harrison PF, Lederberg J (eds) (1998) **Antimicrobial resistance: issues and options.** Washington, DC: National Academy Press
4. **The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals.** Report of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997; WHO/EMC/ZOO/97.4
5. **Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health.** Report of a WHO Meeting, Geneva, Switzerland, 2–5 June 1998; WHO/EMC/ZDI/98.10
6. Van Diest J, de Jong A (1998) **Information from working paper number 9„Overview of quinolone usage for food-producing animals". In: Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health.** Report of a WHO Meeting, Geneva, Switzerland, 2–5 June 1998; WHO/EMC/ZDI/98.10
7. **Antimicrobial Resistance: Theme Issue.** BMJ 1998; 317: 609–690
8. **Richtlinie des Rates zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung:** Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Nr. L 64/19 (87/153/EWG), 1987
9. Bager F (1997) **Danmap 97 – Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.** Dansk Zoonosecenter, Statens Veterinaere Serumlaboratorium, Bülowsvej 27, 1790 Kobenhavn V
10. Trolldenier H (1995) **Resistenzauswertung veterinärmedizinisch bedeutsamer bakterieller Erreger 1992.** BgVV-Heft 02, BgVV Berlin
11. Lord Science and Technology Committee's Report on Resistance to Antibiotics and other Antimicrobial Agents, 1998
12. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1998) **A review of antimicrobial resistance in the food chain.** A Technical Report for MAFF; MAFF, St. Christopher House, Southwark Street, London SEI OUD
13. Davies J (1996) **Bacteria on the rampage.** Nature 383: 219–220

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 35–36 © Springer-Verlag 1999

Konferenz der Europäischen Union zur „Bedrohung durch Mikroorganismen" (Kopenhagen, 9.–10. Sept. '98)

Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Auswirkungen zunehmender Antibiotikaresistenzen bei Mikroorganismen auf die Gesundheit des Menschen

Antiobiotikaresistenzen stellen in Europa ein erhebliches Public Health-Problem dar. Die Ausbreitung von Mikroorganismen über nationale Grenzen hinweg führt dazu, daß Antibiotikaresistenzen nicht mehr nur national betrachtet werden dürfen, sie stellen ein europaweites, sogar ein weltweites Problem dar und bedürfen daher einer gemeinsamen Strategie.

Antibiotikaresistenzen bei Mikroorganismen, die in der Bevölkerung und in Krankenhäusern für Erkrankungen verantwortlich sind, führen zu einer Zunahme von Todes- und Krankheitsfällen und verursachen steigende Behandlungskosten. Das volle Ausmaß der Folgen ist jedoch noch nicht absehbar. Alle antimikrobiellen Substanzen können zur Selektion von Mikroorganismen führen, die gegen deren Wirkung resistent sind.

Es besteht ein nachweisbarer, komplexer Zusammenhang zwischen dem Einsatz antimikrobieller Substanzen und dem Auftreten von Medikamentenresistenzen in Mikroorganismen. Eine Verbreitung resistenter Mikroorganismen erfolgt sowohl in Krankenhäusern als auch in der normalen Wohnbevölkerung. Der Hauptübertragungsweg resistenter Mikroorganismen vom Tier auf den Menschen ist die Nahrungskette.

Die pharmazeutische Industrie unternimmt große Anstrengungen zur Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen und neuer Wege zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten; sie sollte bei der Fortsetzung dieser Bemühungen unterstützt werden. Es darf jedoch nicht erwartet werden, daß solche neuen Ansätze das Problem in naher Zukunft lösen werden. Daher müssen Strategien für einen möglichst rationalen Einsatz von Antibiotika entwickelt werden, um eine weitere Zunahme der Resistenzproblematik zu vermeiden.

Überwachung der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika

Qualitativ gute Daten zur Antibiotikaresistenzentwicklung sind eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung wirksamer Maßnahmen zur Eindämmung der Resistenzproblematik und zur Entwicklung von Richtlinien zum Einsatz antimikrobieller Substanzen. Solche Daten müssen klinische sowie epidemiologische Relevanz besitzen. Die Konferenz empfiehlt daher den Aufbau eines Europäischen Überwachungssystems zur Antitibiotikaresistenz basierend auf nationalen Überwachungsmaßnahmen. Diese Überwachungssysteme sollten Daten zur Antibiotikaresistenzentwicklung bei Bakterien tierischer und menschlicher Herkunft erheben. Eine solche Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizinern ist unabdingbar. Die jeweiligen Überwachungssysteme sollten innerhalb der Europäischen Union koordiniert werden. Eine wirksame europaweite Surveillance bedarf der Zustimmung und aktiven Mitwirkung aller Beteiligten.

Erhebung von Einsatz- und Verbrauchszahlen antimikrobieller Substanzen

Die Sammlung von Informationen über die Menge der national zum Einsatz gelangenden antimikrobiellen Substanzen weist auf Änderungen im Zeitverlauf und zwischen einzelnen Ländern hin. Diese Daten können die Grundlage für weitere Untersuchungen und Maßnahmen bilden.

Die Abschätzung von Nutzen und Risiken antimikrobieller Substanzen kann nur auf Grundlage detaillierter Informationen über deren Einsatz bei Tieren und Menschen und ihre Verwendung in Aquakulturen sowie im Gartenbau erfolgen.

Alle Mitgliedsländer (der EU) sollten in der Lage sein, auf nationaler Ebene Daten zum Einsatz und zum Verbrauch antimikrobieller Substanzen zu erheben. Sie sollten ebenfalls Daten darüber erheben, welche und wie viele antimikrobielle Substanzen über normale und über Krankenhausapotheken vertrieben werden. Ebenso müssen Informationen darüber gesammelt werden, welche und wieviel Antibiotika zur Behandlung von Tieren (möglichst nach Spezies aufgeschlüsselt) und als Wachstumsförderer eingesetzt werden.

Eine Zusammenführung der Daten mit dem Zweck eines Vergleichs der Handhabung in den verschiedenen Ländern wird nur dann erfolgversprechend sein, wenn eine klare EU-weite Strategie für Transparenz und Vergleichbarkeit der nationalen Datenerhebungen sorgt.

Eine gemeinsame Vorgehensweise ist auch erforderlich, wenn multinationale Datenbanken aufgebaut werden.

Im Rahmen von Forschungsvorhaben sollten Informationen darüber gewonnen werden, welche antimikrobiellen Substanzen von welchen Patienten verwendet werden, inklusive Angaben darüber, warum gerade diese Substanzen verschrieben werden. Solche Angaben bilden die Grundlage für eine Analyse der klinischen Praxis. Für den Aufbau entsprechender Datenbanken ist politische und finanzielle Unterstützung notwendig.

Förderung eines vernünftigen Einsatzes antimikrobieller Substanzen

Aufklärungsmaßnahmen sowohl für medizinisches Personal als auch für die Allgemeinbevölkerung sind von großer Bedeutung für die Förderung eines vernünftigen Umgangs mit antimikrobiellen Substanzen. Diese sollten zu Behandlungszwecken **nur** nach ärztlicher Verschreibung zur Verfügung stehen.

„Antibiotika-Teams", bestehend aus klinischen Mikrobiologen, Infektiologen und klinischen Pharmakologen, sollten in jedem Krankenhaus etabliert werden. Diese sollten die Möglichkeit erhalten, durch lokal verbindliche Richtlinien zum Antibiotikaeinsatz die individuellen Verschreibungsgewohnheiten von Ärzten zu modifizieren, wobei natürlich immer die Erfordernisse der Patienten berücksichtigt werden müssen. Den Klinikern sollte die Möglichkeit gegeben werden, die Entscheidungen und Empfehlungen des Teams zu diskutieren. Die „Antibiotika-Teams" sollten auch den Antibiotikaeinsatz im niedergelassenen Bereich, in Pflegeheimen und anderen Einrichtungen überwachen. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse müssen den Klinikern rückgemeldet werden.

Richtlinien zum angemessenen Antibiotikaeinsatz sollten für alle Bereiche der Human- und Veterinärmedizin entwickelt werden. Die Konferenz stellt fest, daß die meisten Richtlinien zum Antibiotikaeinsatz eher Aussagen darüber treffen werden, was nicht getan werden sollte, als darüber, was nötig ist. Daher wurde in einem ersten Schritt der Versuch unternommen, eine „gute Praxis der Antibiotikabehandlung" zu definieren. Diese Ansätze müssen weiter konkretisiert und fortentwickelt werden. Grundlegend ist, daß eine Antibiotikabehandlung nur bei bakteriellen Infektionen erfolgen sollte, daß Antibiotika verwendet werden sollten, die gegen den auslösenden Erreger gerichtet sind, daß• Antibiotika in optimaler Dosierung, Dosierungsintervallen und Behandlungsdauer verabreicht werden sollten und daß geeignete Schritte zu unternehmen sind, um eine bestmögliche Befolgung des Therapieregimes durch die Patienten zu gewährleisten. Schließlich soll der Nutzen der Behandlung die individuellen und globalen Risiken überwiegen. Eine weitere Maßnahme ist die Verbesserung der Diagnostik bei Patienten mit Infektionen.

Die Mehrheit der Konferenzteilnehmer hält den Einsatz von antimikrobiellen Substanzen als Wachstumsförderer für nicht zu rechtfertigen und plädiert für einen systematischen Ersatz solcher Wachstumsförderer durch weniger riskante Alternativen inklusive artgerechter Tierhaltung. Ein Teil der Konferenzteilnehmer hält jedoch zusätzliche Risikoabschätzungen für notwendig, ehe weitere Entscheidungen getroffen werden.

Forschung zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzproblematik ist nötig

Es besteht ein dringender Bedarf an Forschungsprogrammen zum besseren Verständnis und zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen. Diese müssen u.a. auch die Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Interventionen zur Eindämmung dieser Resistenzen beim Menschen und beim Tier untersuchen.
Vorrangig sollten Studien untersuchen:

- Auswirkungen der Antibiotikaresistenz auf Erkrankungen beim Menschen
- Optimaler Einsatz antimikrobieller Substanzen bei Mensch und Tier, um die Möglichkeiten für eine Resistenzentwicklung zu minimieren
- Auswirkungen des Einsatzes antimikrobieller Substanzen für andere Zwecke als zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen beim Menschen
- Kriterien zur besseren klinischen Diagnose bei Patienten mit Infekten, zur Entwicklung von Algorithmen für das Patienten-Management und zur Feststellung klinischer Behandlungserfolge
- Verschreibungsverhalten von Ärzten und die Compliance der Patienten mit der Behandlung
- Ökologische Veränderungen der normalen Bakterienpopulationen durch den Antibiotika-Einsatz bei Menschen und Tieren
- Suche nach neuartigen Ansätzen, wie Infektionen bei Mensch und Tier behandelt oder verhütet werden können.

Die Europäische Union, ihre Mitgliedsstaaten und die nationalen Forschungsförderungsinstitutionen sollten der koordinierten Forschung zur Antibiotikaresistenz eine hohe Priorität einräumen. Ein multidisziplinäres wissenschaftliches Beratergremium sollte auf europäischer Ebene gebildet werden, um die Forschungsanstrengungen zu leiten und zu evaluieren.

Empfehlungen

1. Die EU und ihre Mitgliedsstaaten müssen anerkennen, daß Antibiotikaresistenzen ein ernstes Problem für Europa und die Welt darstellen.
2. Pharmazeutische Unternehmen sollten ermuntert werden, neue Antibiotika zu entwickeln. Diese werden das Problem jedoch in absehbarer Zukunft nicht lösen.
3. Die EU und ihre Mitgliedsstaaten sollten ein europaweites Surveillance-System zur Antibiotikaresistenz aufbauen.
4. Die EU und ihre Mitgliedsstaaten müssen Daten zum Einsatz und zum Verbrauch von Antibiotika sammeln.
5. Die EU und ihre Mitgliedsstaaten sollten eine breite Palette von Maßnahmen entwickeln und einsetzen, um einen rationalen Einsatz von Antibiotika zu fördern.
6. Die EU und ihre Mitgliedsstaaten sollten einer koordinierte Forschung über Antibiotikaresistenz eine hohe Priorität einräumen.
7. Es sollte ein Weg gefunden werden, wie die Umsetzung dieser Empfehlungen und Vorschläge überwacht werden kann.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 37–50 © Springer-Verlag 1999

I. Feuerpfeil[1] • J. López-Pila[2] • R. Schmidt[3] • E. Schneider[1] • R. Szewzyk[2]
[1]Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des UBA, Bad Elster • [2]Institut für Wasser-, Boden und Lufthygiene des UBA, Berlin • [3]Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des UBA, Berlin

Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt

Zusammenfassung

Antibiotikaresistente Bakterien treten vor allem in Bereichen vermehrt auf, in denen Antibiotika zum Einsatz kommen.
Es konnte gezeigt werden, daß das Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien in der Darmflora gesunder Menschen und damit auch im Abwasser die allgemeine Resistenzsituation eines Gebietes widerspiegeln kann.
Antibiotikaresistente Bakterien werden z. T. in großen Mengen in die Umwelt eingetragen. Zum einen werden sie aus der Intensivtierhaltung über Gülle und Mistausbringung direkt in der Umwelt freigesetzt, zum anderen aus klinischem und häuslichem Abwasser in den Kläranlagen gesammelt und von dort über das geklärte Abwasser in die Umwelt entlassen. Neuere Untersuchungen belegen einen deutlichen Anstieg der Anzahl antibiotikaresistenter Bakterien in der Umwelt in den letzten zehn Jahren und vor allem eine starke Zunahme von multiresistenten Bakterien, die gegen bis zu acht Antibiotika gleichzeitig reistent sind.
Es werden jedoch nicht nur antibiotikaresistente Bakterien freigesetzt, sondern auch Antibiotika selbst (Stoffeintrag). Theoretische Überlegungen lassen vermuten, daß mit Antibiotikakonzentrationen in der Umwelt, v. a. im Abwasser und in der Gülle, gerechnet werden muß, die eine biologische Wirkung entfalten. Erste Messungen von Antibiotika in der Gülle bestätigen diese Berechnungen. Es stellt sich die Frage, ob Antibiotika nicht nur beim Einsatz in der Klinik oder Tierhaltung an der Selektion antibiotikaresistenter Bakterien beteiligt sind, sondern ob sie nach Eintrag in die Umwelt auch dort noch eine Zunahme antibiotikaresistenter Bakterien bewirken.
Der Weg der antibiotikaresistenten Bakterien aus der Umwelt zurück zum Menschen ist überall dort möglich, wo ein Kontakt zu fäkal verunreinigtem Wasser bzw. Gülle gegeben ist (z. B. Badegewässer). Inwieweit die Pfade über die Umwelt zum Problem der Resistenzbildung bei Krankheitserregern beitragen, ist noch nicht genau untersucht.
Aus Gründen der Vorsorge sollten diese Pfade aber möglichst unterbunden werden.
Daher sollte zum einen die Technik der Abwasserklärung so gestaltet werden, daß eine Exposition des Menschen mit antibiotikaresistenten Bakterien vermieden wird.
Dazu stehen uns z. B. mit der Mikrofiltration moderne Methoden zur Verfügung.
Weiterhin muß, um den Eintrag von antibiotikaresistenten Bakterien aus der Tierhaltung über Gülle bzw. Mist in die Umwelt zu verringern, die Anwendung von Antibiotika in der Tierhaltung eingeschränkt werden.
In diesem Beitrag werden die Funktion der Umwelt bei der Entstehung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien und die möglichen Pfade, die zurück zum Menschen führen, diskutiert.

Durch die verbreitete Anwendung von Antibiotika in der Medizin sowie durch den massiven Einsatz bei der Intensivtierhaltung hat die Resistenzsituation bei vielen wichtigen Infektionserregern bedenkliche Ausmaße angenommen. Dies wurde in den Arbeiten von Witte und Klare (RKI) und Helmuth (BgVV) in diesem Heft dargestellt. Am Beispiel der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) wurde an anderer Stelle des Heftes gezeigt, daß antibiotikaresistente Bakterien über tierische Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden können.

In diesem Beitrag sollen die Funktion der Umwelt bei der Entstehung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien und die möglichen Pfade, die zurück zum Menschen führen, diskutiert werden.

Antibiotikaresistente Bakterien können aus unterschiedlichen Quellen über verschiedene Wege in die Umwelt gelangen. Aus der Intensivtierhaltung werden antibiotikaresistente Bakterien über Gülle und Mistausbringung direkt in die Umwelt eingetragen. Im Darm des Menschen vorkommende oder mit der Nahrung aufgenommene antibiotikaresi-

Dr. Irmgard Feuerpfeil
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des UBA, Forschungsstelle Bad Elster, Heinrich-Heine-Straße 12, D-08645 Bad Elster

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 37–50 © Springer-Verlag 1999

I. Feuerpfeil • J. López-Pila • R. Schmidt • E. Schneider • R. Szewzyk

Antibiotic resistant bacteria and antibiotics in the environment

Summary

The emergence of antibiotic resistant bacteria is regularly observed in areas in which antibiotics are used. In fact, it has been shown that the ratio of antibiotic resistance bacteria in the human gut and in the sewage reflects the antibiotics resistance situation prevailing in a particular region.
Antibiotic resistant bacteria are continuously being released into the environment in high numbers when slurry and waste of animals from animal farms is directly disposed on the ground. Besides, antibiotic resistance bacteria, present in great numbers in wastewaters from hospitals and municipalities, are constantly discharged *via* the sewage system into lakes and rivers.
Recent investigations have uncovered an increase of antibiotic resistant bacteria in the environment during the last 10 years. This increase was especially pronounced for multiresistant strains, found to be resistant against up to 8 antibiotics.
Not only antibiotic resistant bacteria, but also antibiotics themselves reach the environment in considerable quantities. From theoretical considerations, it must be presumed that the concentrations reached in the environment, mainly in sewage and slurry, might exert biological action themselves. Preliminary measurements of antibiotics in slurry corroborate this view. Therefore the question arises, whether antibiotic resistant bacteria not only arise during therapy and farming, but also after the release of antimicrobial agents into the environment.
Antibiotic resistant bacteria find their way back to humans whenever those come in contact with fecally contaminated water (e.g. bathing water) or fomites. It has not yet been investigated which role this indirect way via the environment plays in the antibiotic resistance problem. As a precautionary measure, wastewater should be treated in such a way that antibiotic resistance bacteria remain contained and do not find their way back to humans. Today there are novel technologies available which can achieve this goal, for instance microfiltration of wastewaters. Additionally, the use of antibiotics for non-medical purposes in husbandry should be discontinued in order to reduce the formation of antibiotic resistance bacteria and their release with the animal wastes.
In this paper we deal with the role of the environment in the formation and release of antibiotic resistant bacteria. Additionally, we discuss the ways which potentially lead the antibiotic resistance bacteria back to humans.

---

stente Bakterien werden über die Abwässer in den Kläranlagen gesammelt und von dort über das geklärte Abwasser in hohen Konzentrationen in die Umwelt entlassen (s.u.). Kläranlagen stellen jedoch nicht nur ein Sammelbecken für antibiotikaresistente Bakterien dar, es gibt auch Hinweise, daß es in Kläranlagen, begünstigt durch die hohe Bakteriendichte, zum Genaustausch und damit zur Übertragung von Resistenzgenen bzw. zur Neukombination von Resistenzgenen kommen kann [1]. Auch im Boden und in Gewässern ist ein Genaustausch durchaus denkbar.

Ein weiterer Aspekt, der in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden muß, ist der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt (Stoffeintrag). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob Antibiotika nicht nur beim Einsatz in der Klinik oder Tierhaltung an der Selektion antibiotikaresistenter Bakterien beteiligt sind, sondern ob sie nach Eintrag in die Umwelt auch dort noch eine Zunahme antibiotikaresistenter Bakterien bewirken können. Der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt geschieht zum Teil direkt, z. B. bei der Aquakultur oder im Pflanzenschutz (Streptomycin gegen Feuerbrand bei Obstbäumen), zum Teil aber indirekt infolge des Antibiotikaeinsatzes in der Medizin und in der Tierhaltung. Die als Human- oder Tierarzneimittel sowie als Leistungsförderer verabreichten Antibiotika werden zum Teil unverändert, zum Teil biologisch verändert ausgeschieden und in die Umwelt eingetragen. Je nach Stabilität und Mobilität der Antibiotika sind durch diese Einträge Konzentrationen in der Umwelt denkbar, die eine biologische Wirkung möglich erscheinen lassen.

„Der Weg antibiotikaresistenter Bakterien aus der Umwelt zurück zum Menschen ist überall dort möglich, wo ein Kontakt zu fäkal verunreinigtem Wasser bzw. Gülle gegeben ist."

Dies ist z. B. beim Baden in durch Abwasser oder landwirtschaftlich beeinflußten Badegewässern oder beim Verzehr von Obst und Gemüse, das mit fäkal belastetem Oberflächenwasser bewässert wurde sowie bei unzureichend aufbereitetem Trinkwasser der Fall. Inwieweit dieser Weg zum Problem der Resistenzbildung bei Krankheitserregern beiträgt, ist wissenschaftlich noch nicht genau untersucht.

Ein weiterer Problemkreis, auf den in diesem Beitrag jedoch nicht näher eingegangen wird, sind Antibiotikaresistenzgene in gentechnisch veränderten Pflanzen (siehe auch Beitrag P. Brandt, S. 51). Gentechnisch veränderte Pflanzen tragen oft nicht nur das erwünschte Gen, z. B. für Pestizidresistenz, sondern auch zusätzlich ein Gen für Antibiotikaresistenz als Marker. Es stellt sich die Frage, ob die Resistenzgene beim Einsatz dieser Pflanzen in der Landwirtschaft (Anbau, Kompostierung) auf natürliche Bakterien übertragen werden und somit zum Problem der zunehmenden Antibiotikaresistenz in der Umwelt beitragen können. Die meisten bisherigen Labor- und Feldexperimente haben keine Hinweise auf einen Genaustausch zwischen Pflanzen und Bakterien ergeben. In zwei neueren Arbeiten [2, 3] konnte jedoch nachgewiesen werden, daß durch homologe Rekombination ein solcher Genaustausch möglich ist. Aus Vorsorgegründen erscheint es daher ratsam, gentechnisch veränderte Pflanzen mit Antibiotikaresistenzgenen als Marker nicht großflächig anzubauen. Dies gilt vor allem für solche Antibiotika, die in der Humanmedizin eingesetzt werden.

Entstehung und Ausbreitung der Antibiotikaresistenz bei Bakterien

Bakterien können sich u. a. durch eine rasche Vermehrung sowie mittels einer relativ hohen Mutationsrate schnell auf sich ändernde Umweltbedingungen einstellen. Auf manchen Gebieten ist diese Eigenschaft sehr erwünscht, z. B. beim Züchten bestimmter Bakterien für den Abbau von Schadstoffen. Auf der anderen Seite kann diese Fähigkeit der raschen Anpassung für den Menschen kritische Auswirkungen haben, wie beispielsweise die Ausbildung von Antibiotikaresistenzen.

Bakterien haben verschiedene Mechanismen entwickelt, um Antibiotika, die gegen sie eingesetzt werden, unwirksam zu machen und damit resistent (widerstandsfähig) gegen diese Antibiotika zu werden. Dazu gehören

- Verhinderung der Aufnahme der Antibiotika in die Zelle oder der schnelle Transport nach außen
- Abbau oder Umbau der Antibiotika zu Metaboliten, die für das Bakterium unschädlich sind
- Veränderung der Zielstrukturen in der Bakterienzelle oder Aufbau alternativer Wege, so daß trotz Anwesenheit der Antibiotika der essentielle Stoffwechsel weitergehen kann

Vertikaler und horiontaler Gentransfer

Die Information für diese Abwehrmechanismen haben Bakterien in ihrer Erbinformation (DNA) auf dem Bakterienchromosom oder auf extrachromosomalen Erbinformationsträgern, den sogenannten Plasmiden, in Form von Genen gespeichert und geben sie an ihre Nachkommen weiter (***vertikaler Gentransfer***).

Plasmide können auch zwischen verschiedenen Bakterien unterschiedlicher taxonomischer Zugehörigkeit, d. h. auch zwischen nicht verwandten Bakterien, ausgetauscht werden (***horizontaler Gentransfer***). Dieser Vorgang wird als Konjugation bezeichnet. Damit besteht die Gefahr, daß bestehende, auf Plasmiden gespeicherte Antibiotikaresistenzen von nicht krankheitserregenden auf krankheitserregende Bakterien übertragen werden, die dann mit diesen Antibiotika nicht mehr bekämpft werden können. Eine weitere Eigenschaft der Plasmide ist, daß auf ihnen oft Informationen für die Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika „gesammelt" werden. Bakterien, die dieses Plasmid tragen, sind dadurch gegen mehrere Antibiotika gleichzeitig resistent, also multiresistent geworden. Auch andere Eigenschaften der Bakterien, wie z. B. Abbaufähigkeiten oder Schwermetallresistenzen, können auf diesen Plasmiden gesammelt werden.

„Horizontaler Gentransfer durch Konjugation ist in der Natur oder in technischen Anlagen überall dort möglich, wo die Dichte der Bakterien hoch und damit die Chance des Aufeinandertreffens zweier geeigneter Bakterienzellen groß ist."

Dies ist u.a. im Darm von Menschen und Tieren (z. B. auch von Regenwürmern in Böden [4]), in Biofilmen [5], auf Blättern [6], im Boden [7, 8] und im Belebtschlamm von Kläranlagen [1] der Fall. Neueste Untersuchung zeigen sogar, daß im Meerwasser ein Plasmidaustausch zwischen natürlich vorkommenden Bakterien stattfinden kann [9].

Neben der Konjugation gibt es eine weitere Möglichkeit des horizontalen Gentransfers, die Transduktion. Dabei werden Gene durch Phagen (Viren, die Bakterien befallen) von einer Bakterienzelle auf die andere übertragen. Bei einer Infektion der Bakterienzelle mit Phagen kann in Ausnahmefällen statt der phageneigenen DNA ein Stück DNA des Bakteriums in die Virushülle verpackt werden und bei einer weiteren Infektion auf andere Bakterien übertragen werden. Dabei kann sowohl DNA, die auf dem Bakterienchromosom liegt, als auch solche, die auf Plasmiden liegt, übertragen werden.

Obwohl Phagen in der Umwelt sehr häufig vorkommen und die Möglichkeit der Transduktion in natürlichen Habitaten aufgezeigt werden konnte [10–13], ist die Bedeutung des horizontalen Gentransfers für die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen unklar.

Eine dritte Möglichkeit des horizontalen Gentransfers ist die Transformation; ein Mechanismus, bei dem nackte DNA mit der Information für Antibiotikaresistenz direkt von den Bakterien aufgenommen wird. Ihre Bedeutung in natürlichen Habitaten ist umstritten, da die DNA schnell durch Nukleasen oder chemische Reaktionen zerstört werden kann. Andererseits kann freie DNA lange Zeit in der Umwelt überleben, wenn sie z. B. an Tonpartikel gebunden vorliegt. Gentransfer durch Transformation wurde in der Umwelt u. a. im Boden [14, 15] und im Wasser [16, 17] nachgewiesen. Neuere Untersuchungen zeigen auch, daß Bakterien Antibiotikaresistenzgene von Pflanzen aufnehmen und in ihrem eigenen Genom einbauen können [2, 3].

Die Frage nach dem Ursprung von antibiotikaresistenten Bakterien läßt sich am besten im Kontext der Ökologie und der Evolution beantworten.

„Weder die Antibiotika noch die Antibiotikaresistenz sind anthropogenen Ursprungs."

Antibiotika sind ursprünglich natürliche Stoffe, die von verschiedenen Mikroorganismen, z. B. Streptomyceten, gebildet werden können und auf andere Mikroorganismen wirken. Als Anwort darauf haben sich im Laufe der Evolution Mikroorganismen entwickelt, die in der Lage sind, diese Antibiotika abzuwehren; sie sind dadurch gegenüber diesen Antibiotika resistent geworden. Außerdem haben die produzierenden Mikroorganismen oft selbst Antibiotikaresistenzgene, um sich vor ihren eigenen Antibiotika zu schützen. An natürlichen Standorten bildet sich durch dieses Wechselspiel von Antibiotikaproduzenten und antibiotikaresistenten Mikroorganismen im Laufe der Zeit ein Gleichgewich aus. Man findet daher in allen untersuchten natürlichen Habitaten antibiotikaresistente Bakterien, jedoch in geringerer Anzahl als in durch Antibiotika beeinflußten Habitaten.

Das Problem besteht darin, daß der Mensch durch den massiven Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin sowie in Futtermitteln dabei ist, dieses Gleichgewicht zu stören. Dort, wo Antibiotika eingesetzt werden, haben solche Bakterien, die resistent gegenüber diesen Antibiotika sind, einen Überlebensvorteil und werden sich bevorzugt vermehren.

Eintritt antibiotikaresistenter Bakterien in die Umwelt

Antibiotikaresistente Bakterien treten primär in solchen Bereichen vermehrt auf, in denen Antibiotika zum Einsatz kommen. Von dort können sie direkt oder indirekt in die Umwelt gelangen. Die zwei aus unserer Sicht wichtigsten Quellen für den Eintrag von antibiotikaresistenten Bakterien in die Umwelt, die Humanmedizin und die Tierhaltung sollen im folgenden genauer beleuchtet werden.

Antibiotikaresistente Bakterien im Abwasser

Der jahrzehntelange Einsatz von Antibiotika hat zu einer starken Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien geführt. Diese sind in hohem Maße in den Fäkalien gesunder Menschen nachweisbar und gelangen von dort ins Abwasser.

Seit den sechziger Jahren zeigt der Anteil gesunder Personen, die Träger antibiotikaresistenter Bakterien sind, in vielen Ländern eine steigende Tendenz [18]. Deshalb wies die WHO bereits 1983 in einer Empfehlung darauf hin, daß das Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien in der Darmflora gesunder Menschen die allgemeine Resistenzsituation eines Gebietes widerspiegeln kann [19].

In einer Studie über das Vorkommen von antibiotikaresistenten coliformen Bakterien (ACB) in der Fäkalflora gesunder Menschen konnten in 80,5% der Stuhlproben ACB nachgewiesen werden. Von den Stuhlproben enthielten 75,3% tetracyclinresistente, 50,6% chloramphenicolresistente und 44,2% kanamycinresistente coliforme Bakterien. Unter den isolierten ACB dominierte *E. coli* mit 98%. Es traten viele mehrfachresistente ACB auf; 75,5% der Stämme waren gegen zwei oder mehr der geprüften Antibiotika resistent. Insgesamt wurden 35 verschiedene Resistenzmuster gefunden [20]. Im Vergleich zu früheren Studien wurde ein Rückgang der Einfachresistenz und eine Zunahme der Mehrfachresistenz gefunden.

Die Darmflora gesunder Personen stellt somit ein beachtliches Reservoir an antibiotikaresistenten Bakterien dar. Da Antibiotika bekanntlich zur Therapie, zur Prophylaxe und als Leistungsförderer in der Tierproduktion eingesetzt werden, können antibiotikaresistente Bakterien Fleisch und Milch kontaminieren, werden mit der Nahrung aufgenommen und erneuern so ständig die resistente Darmflora. Durch Antibiotikabehandlung bei Erkrankungen kann sich eine zusätzliche Selektion von resistenten Bakterien vollziehen.

Diese Bakterien gelangen in erster Linie mit den Fäkalien in das Abwasser, so daß Abwässer als ein bedeutendes Reservoir und zugleich als „Schaltstelle" für die weitere Verbreitung der antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt anzusehen sind. Abwässer sind gewissermaßen ein Sammelbecken für nahe-

Tabelle 1
Antibiotikaresistente coliforme Bakterien im Abwasser

Entnahmestelle	Coliforme	Anteil antibiotikaresistenter coliformer Bakterien							
		Cm		Gm		Km		Tc	
	cfu/ml	cfu/ml	%	cfu/ml	%	cfu/ml	%	cfu/ml	%
Rohabwasser									
1)	$8{,}0 \cdot 10^5$	$9{,}0 \cdot 10^2$	0,11	$6{,}6 \cdot 10^1$	0,008	$1{,}6 \cdot 10^3$	0,20	$1{,}3 \cdot 10^3$	0,16
2)	$2{,}2 \cdot 10^5$	$1{,}7 \cdot 10^3$	0,77	$3{,}1 \cdot 10^2$	0,14	$1{,}4 \cdot 10^4$	6,36	$5{,}1 \cdot 10^3$	2,32
Ablauf Belebtschlammbecken									
1)	$9{,}0 \cdot 10^5$	$8{,}0 \cdot 10^2$	0,09	$1{,}3 \cdot 10^2$	0,014	$2{,}1 \cdot 10^3$	0,23	$1{,}4 \cdot 10^3$	0,16
2)	$5{,}4 \cdot 10^4$	$8{,}0 \cdot 10^2$	0,24	$2{,}2 \cdot 10^1$	0,04	$1{,}6 \cdot 10^3$	2,91	$4{,}4 \cdot 10^2$	0,80
Ablauf der Kläranlage									
1)	$6{,}0 \cdot 10^4$	$1{,}9 \cdot 10^2$	0,32	4,3	0,007	$5{,}5 \cdot 10^2$	0,92	$2{,}4 \cdot 10^2$	0,40
2)	$2{,}0 \cdot 10^3$	$1{,}6 \cdot 10^1$	0,80	2,6	0,13	$6{,}7 \cdot 10^1$	3,40	$3{,}5 \cdot 10^1$	1,75

1) Stelzer, W; Ziegert, E (1988x); 2) Ergebnisse UBA 1998 (unveröff.);
Antibiotika: Cm=Chloramphenicol, Gm=Gentamycin, Km=Kanamycin, Tc=Tetracyclin, cfu=colony forming units

Tabelle 2
Prozentualer Anteil von Einfach- und Mehrfachresistenzen bei aus Abwasser isolierten antibiotikaresistenten coliformen Bakterien

Entnahmestelle	Anzahl der Resistenzen[3]							
	1	2	3	4	5	6	7	8
[1] Rohabwasser 1998	5,8	8,3	14,7	12,8	18,6	18,0	12,8	9,0
Ablauf Belebtschlammbecken	5,2	11,7	18,8	15,0	19,5	13,0	9,7	7,1
Ablauf der Kläranlage	5,8	14,1	16,0	9,6	19,2	17,3	5,13	12,8
[2] Rohabwasser 1984	29,8	13,9	20,3	23,0	11,9	0,9	0,2	–

[1] Ergebnisse UBA 1998 (unveröff.); [2] Heier, H; Tschäpe, H (1984); [3] 1-, 2- ... 8fache Antibiotikaresistenz

zu alle im Einzugsgebiet zirkulierenden antibiotikaresistenten Bakterien [21]. Unter diesem Aspekt spielen Abwasseruntersuchungen eine Schlüsselrolle für die Überwachung der Antibiotikaresistenz.

„Abwässer sind gewissermaßen ein Sammelbecken für nahezu alle im Einzugsgebiet zirkulierenden antibiotikaresistenten Bakterien."

In der Forschungsstelle Bad Elster des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des UBA wurden seit Mitte der 80er Jahre mehrere Studien zum Vorkommen antibiotikaresistenter Bakterien im Abwasser durchgeführt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bezogen auf die Antibiotika Tetracyclin, Chloramphenicol und Kanamycin enthielt das unbehandelte kommunale Abwasser im Durchschnitt 10^3–10^4 ACB pro ml [22].

Andere Studie wiesen in Krankenhausabwässern um ca. eine Zehnerpotenz höhere Werte nach [23]. In den Abläufen vollbiologischer Kläranlagen wurden Konzentrationen von 10^1–10^3 ABC/ml aufgezeigt. Bezogen auf die o. g. Antibiotika enthielt das gereinigte Abwasser einer mechanisch-biologischen Kläranlage mit einem täglichen Abwasseranfall (vorwiegend häusliche Abwässer) von ca. 30 000 m^3 im Mittel 10^3 ACB/ml, so daß täglich ca. 3×10^{13} ACB in den Vorfluter gelangen.

Unter den ACB ließ sich ein breites Spektrum verschiedener Resistenztypen nachweisen, wobei Stämme mit Resistenzen gegen mehrere Antibiotika im kommunalen Abwasser dominierten. In Tabelle 1 sind Untersuchungsergebnisse zum Vorkommen von ACB in Abwasser von 1984 und neue Werte einer noch nicht abgeschlossenen Studie dargestellt.

Deutlich wird, daß sowohl im Rohabwasser als auch im Ablauf von Kläranlagen der Anteil ACB im Verlauf der letzten zehn Jahre deutlich zugenommen hat. Zusätzlich zu der generellen Zunahme von ACB im Abwasser zeigt sich auch eine deutliche Erhöhung des Anteils mehrfachresistenter coliformer Bakterien (Tabelle 2). 1984 betrug der Anteil der mehrfachresistenten coliformen Bakterien im Abwasser 70,2%, 1998 wurden 94,2–94,8% mehrfachresistente coliforme Bakterien isoliert. Deutlich zugenommen hat auch der Anteil fünf- bis sechsfach resistenter coliformer Bakterien im Vergleich zu den Werten von 1984. Beachtlich ist auch der mit 12,8% sehr hohe Anteil der achtfach antibiotikaresistenten Bakterien im Ablauf der Kläranlage in der Studie von 1998 zu werten.

Die Untersuchungsergebnisse unterstreichen, daß auch aus gut funktionierenden voll biologischen Kläranlagen in zunehmendem Maße bedeutende Mengen von antibiotikaresistenten Bakterien mit dem gereinigten Abwasser in die Vorfluter (Fließgewässer) und damit in die Umwelt gelangen.

Antibiotikaresistente Bakterien in der landwirtschaftlichen Tierhaltung

Außer im humanmedizinischen Bereich wurden in den vergangenen Jahren auch verstärkt bei der landwirtschaftlichen Tierhaltung Antibiotika zu therapeutischen, prophylaktischen und nutritiven Zwecken (als Wachstumsförderer) eingesetzt.

Inwieweit diese Praktiken zur Resistenzsituation coliformer Bakterien im Abwasser und Gülle aus der Tierhaltung beitragen, wurde in der Forschungsstelle Bad Elster Anfang der 90er Jahre über 18 Monate in einer Milchviehanlage mit 1930 Kühen untersucht. Die Antibiotika-Anwendung erfolgte ausschließlich therapeutisch unter veterinärmedizinischer Kontrolle, wobei zur Behandlung der Rinder Penicillin, Streptomycin und Tetracyclin in verschiedenen Anwendungsformen eingesetzt wurden. In der Kälberaufzucht kamen zusätzlich Chloramphenicol, Sulfonamide, Trimethoprim und ein Aminoglycosid (Neomycin) zum Einsatz. Besonders die oral applizierten Präparate ließen dabei großen Einfluß auf die Resistenzsituation intestinaler Bakterien erwarten.

Wie die Abb. 1 zeigt, gelangte aus dem Bereich der Kälberaufzucht ein erhöhter Anteil mehrfachresistenter coliformer Keime in die Güllesammelbecken und von da aus in die Umwelt. Es wurde gefunden, daß mit jedem Liter Gülle aus der Kälberaufzucht über 10^9, zumeist fünf- bis sechsfach resistente coliforme Bakterien, vorrangig *E. coli*, freigesetzt wurden. Pro Liter „Sammel-

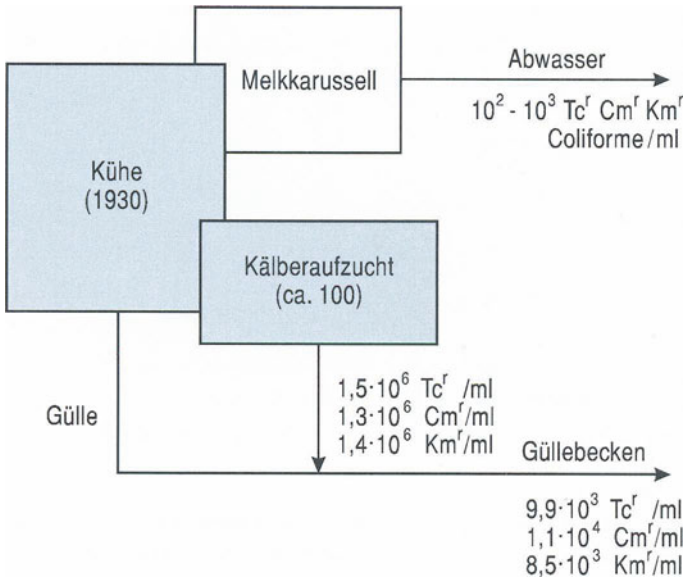


Abb. 1 ◀ **Ausstoß antibiotikaresistenter coliformer Bakterien mit Gülle und Abwasser in der untersuchten Milchviehanlage (modifiziert nach [25])**

gülle" aus Rinder- und Kälberaufzucht fand man 10^7 resistente coliforme Bakterien [25]. Damit liegen die Werte in Größenordnungen, wie sie sonst nur in Klinikabwässern gefunden wurden [22].

Antibiotikaresistente Bakterien in Oberflächengewässern

Neben dem Abwasser bilden abwasserbelastete Flüsse ebenfalls ein bedeutendes Reservoir antibiotikaresistenter Bakterien. Untersuchungen dazu wurden 1985 und in einer noch nicht beendeten Studie 1998 ebenfalls in der Forschungsstelle Bad Elster durchgeführt. Die Oberflächenwasserproben stammten aus dem oberen Flußlauf der Weißen Elster im Süden von Sachsen. Während am Oberlauf in einer waldreichen Gegend ohne landwirtschaftliche Beeinflussung vorwiegend Belastungen mit Industrieabwässern (Färbereien) zu beobachten waren, wurde das Fließgewässer im weiteren Verlauf durch die Abläufe zweier kommunaler Kläranlagen beeinflußt.

1985 waren in den Flußwasserproben bis 7% der gesamtcoliformen Bakterien tetracyclinresistent, bis 2,1% chloramphenicolresistent und bis 6,2% kanamycinresistent [22]. Tabelle 3 zeigt deutlich, daß auch in Flußwasserproben gegenüber Untersuchungsergebnissen von 1984 [23] der prozentuale Anteil der einfachresistenten coliformen Bakterien stark zurückgegangen ist und 1998 verstärkt fünf- bis sechsfach resistente coliforme Bakterien gefunden wurden.

Auffällig ist außerdem, daß in der Studie von 1984 keine sieben- oder achtfach resistenten coliformen Bakterien isoliert werden konnten, 1998 dagegen immerhin 11,3% siebenfach resistente und 7,3% achtfach resistente coliforme Bakterien. Damit zeigt sich deutlich, daß im Umweltmedium Wasser in zunehmendem Maße coliforme Bakterien mit Mehrfachresistenzen zirkulieren.

„Im Umweltmedium Wasser zirkulieren in zunehmendem Maße coliforme Bakterien mit Mehrfachresistenzen."

Tabelle 3
Prozentualer Anteil von Einfach- und Mehrfachresistenzen bei aus Oberflächenwasser isolierten antibiotikaresistenten coliformen Bakterien

Entnahmestelle	Anzahl der Resistenzen[3)]							
	1	2	3	4	5	6	7	8
[1)] Weiße Elster 1	12,8	10,1	11,4	8,0	16,8	27,5	6,0	7,4
Weiße Elster 2	18,0	9,3	12,0	14,0	11,3	20,7	8,0	6,7
Weiße Elster 3	14,6	11,9	11,9	9,9	13,3	19,9	11,3	7,3
[2)] Oberflächenwasser	25,2	13,9	15,1	23,7	17,0	5,0	–	–

[1)] Ergebnisse UBA 1998 (unveröff.); [2)] Heier, H; Tschäpe, H (1984); [3)] 1-, 2- ... 8fache Antibiotikaresistenz

Übertragungswege antibiotikaresistenter Bakterien über die Umwelt auf den Menschen

Werden nun Oberflächengewässer oder sogar schlecht gereinigte Abwässer zur landwirtschaftlichen Bewässerung oder zur Beregnung von Weideflächen/gärtnerischen Kulturen genutzt, wie dies noch häufig praktiziert wird, besteht die Möglichkeit der Weiterverbreitung antibiotikaresistenter Bakterien auf Pflanzen und im Boden. Über die pflanzliche Nahrung ist ein unmittelbarer Kontakt zu Mensch und Tier gegeben.

Zu dieser Problematik wurde 1985 am Bezirkshygieneinstitut Cottbus in der ehemaligen DDR eine Studie durchgeführt [5, 9]. Im Einzugsgebiet wurde in der Vegetationsperiode von April bis Oktober mechanisch geklärtes Abwasser auf ca. 1200 ha landwirtschaftlicher Nutzfläche verregnet.

Das unter anderem beregnete Knäul- und Weidelgras gelangte nach einer Karenzzeit von 14 Tagen größtenteils ohne thermische Nachbehandlung zur Direktverfütterung in große Rinderbestände. Untersucht wurden das mechanisch geklärte Abwasser, das abwasserberegnete Pflanzenmaterial kurz nach der Verregnung und nach der Karenzzeit von 14 Tagen (gleiche Entnahmestelle).

Es zeigte sich, daß auch nach der Karenzzeit von 14 Tagen noch bedeutende Belastungen mit antibiotikaresistenten Bakterien auf dem abwasserberegneten Pflanzenmaterial nachgewiesen werden konnten (Abb. 2). Durch Direktverfütterung kann eine unmittelbare Übertragung auf Tiere erfolgen.

„Beim Verzehr von kontaminiertem Fleisch oder Milch ist die Aufnahme resistenter Bakterien durch den Menschen möglich."

Ähnliche Verhältnisse sind bei der Beregnung von gärtnerischen Kulturen mit Abwasser bzw. mit durch Abwasser beeinflußtem Oberflächenwasser möglich. Hier erfolgt bei Verzehr ein unmittelbarer Kontakt zum Menschen.

Ein weiterer denkbarer Übertragungsweg von antibiotikaresisten Bakterien aus der Umwelt zum Menschen stellen Badegewässer dar, die fäkale Einleitungen aus Abwasser oder aus der Landwirtschaft aufnehmen. Die hohen Konzentrationen an antibiotikaresistenten Bakterien in Oberflächengewässern (siehe oben) zeigen, daß beim unbeabsichtigten Verschlucken von Wasser beim Baden mit der Aufnahme von antibiotikaresistenten Bakterien zu rechnen ist.

Das Trinkwasser dürfte, selbst wenn Oberflächenwasser als Rohwasser benutzt wird, als Quelle für antibiotikaresistente Bakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen, da durch die Aufbereitung ein Großteil der Bakterien zurückgehalten wird. Erhöhte Aufmerksamkeit wird jedoch notwendig, wenn die natürlichen Barrieren für Mikroorganismen, z.B. die Uferfiltration, versagen.

„Das Trinkwasser dürfte als Quelle für antibiotikaresistente Bakterien nur eine untergeordnete Rolle spielen."

Eintragspfade von Antibiotika in die Umwelt

In vorigem Kapitel wurde aufgezeigt, daß antibiotikaresistente Bakterien über die Kläranlagen und aus der Tierhaltung in die Umwelt eingetragen werden können und daß die Konzentration antibiotikaresistenter Bakterien in den beobachteten Umweltkompartimenten angestiegen ist. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Menge der in die Umwelt eingetragenen Antibiotika und deren Wirkung auf das Überleben und die Verbreitung eingetragener

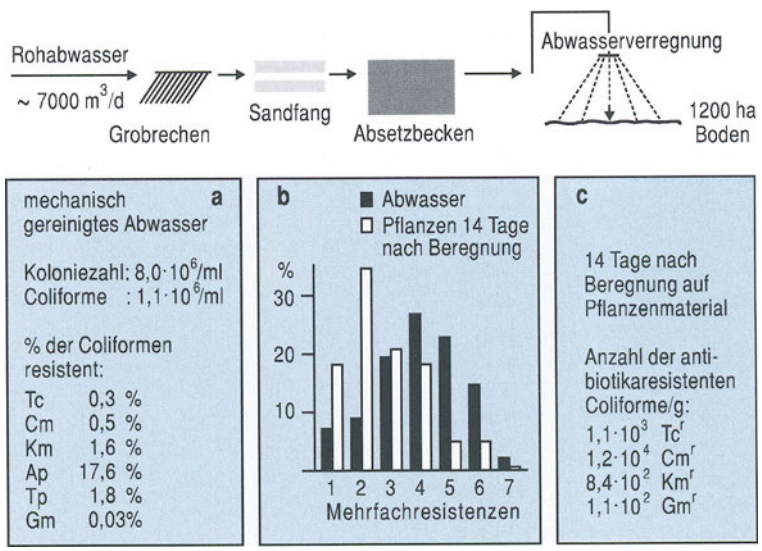
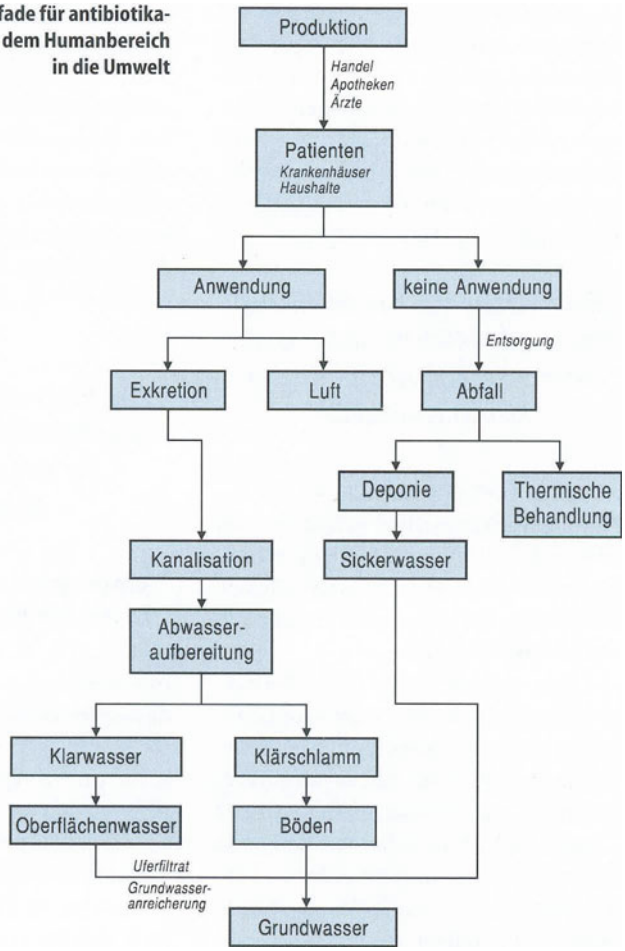


Abb. 2 ▶ **Vorkommen von antibiotikaresistenten coliformen Bakterien (Coliformen)**
a) **im mechanisch gereinigten Abwasser der Kläranlage C**
b) **Anteil einfach- und mehrfachresistenter Coliformer im mechanisch gereinigten Abwasser sowie auf Pflanzenmaterial nach einer Karenzzeit von 14 Tagen (modifiziert nach [22])**
c) **auf Pflanzenmaterial nach einer Karenzzeit von 14 Tagen**

Abb. 3 ▶ **Eintragspfade für antibiotikaresistente Bakterien aus dem Humanbereich in die Umwelt**



und natürlich vorkommender antibiotikaresistenter Bakterien sowie auf die Weitergabe von Resistenzgenen in der Umwelt.

Einträge aus dem Humanbereich

Mit den menschlichen Ausscheidungen können sowohl Arzneimittelwirkstoffe, u. a. Antibiotika, als auch deren Metabolite über die Kanalisation in die Kläranlagen und bei entsprechenden Stoffeigenschaften, d. h. ausreichender Stabilität (Persistenz) und auch Mobilität, über den Klärwerksablauf in Oberflächengewässer eingetragen werden (Abb. 3). Bei entsprechenden Stoffeigenschaften ist die Adsorption an Klärschlamm und mit dessen Ausbringung auf Flächen auch der Eintrag in Böden und durch Oberflächenabfluß von dort in Oberflächengewässer möglich. Je nach Stoffverhalten in den Böden sind somit auch Einträge in das Grundwasser denkbar. Zu berücksichtigen sind auch unsachgemäße Entsorgungen von Medikamenten über die Toilette, bei der Wirkstoffe direkt in die Kanalisation gelangen.

So wurde z. B. Clofibrinsäure, der Metabolit des als Lipidsenkers verordenten Arzneimittels Clofibrat, im Rohwasser eines Wasserwerkes mit hohem Ufer-

Tabelle 4
Antibiotikakonzentrationen in Oberflächengewässer und Klärwerksabläufen in Deutschland (modifiziert nach [34]), Kläranlagenabläufe

Substanzen	BG (µg/l)	Anzahl der Proben	Median	90-Percentil (µg/l)	Maximalwert (µg/l)
Kläranlagenabläufe					
Clarithromycin	0,02	1	–	–	0,24
Erythromycin	0,02	10	2,5	5,1	6,0
Roxithromycin	0,02	10	0,68	0,8	1,0
Chloramphenicol	0,02	10	n.n.	n.n.	0,56
Sulfamethoxazol	0,02	10	0,4	0,9	2,0
Trimethoprim	0,02	10	0,32	0,62	0,66
Oberflächengewässer					
Clarithromycin	0,02	33	n.b.	0,15	0,26
Erythromycin	0,02	52	0,15	0,63	1,7
Roxithromycin	0,02	52	n.b.	0,20	0,56
Chloramphenicol	0,02	52	n.b.	n.b.	0,06
Sulfamethoxazol	0,02	52	0,03	0,14	0,48
Trimethoprim	0,02	52	n.n.	0,09	0,20

filtratanteil in Konzentrationen von 0,17–0,27 µg/l Clofibrinsäure nachgewiesen [27–29]. Dies zeigt, daß dort, wo zur Trinkwassergewinnung Oberflächenwasser oder oberflächenwasserbeeinflußtes Grundwasser verwendet wird, auch Trinkwasserkontaminationen mit Metaboliten und/oder Wirkstoffen möglich sind [30].

Die Konzentrationen der Wirkstoffe in der Umwelt werden neben den oben erwähnten Stoffeigenschaften von der Verordungsmenge, d. h. den Verordnungszahlen der den Wirkstoff enthaltenen Präparate, bestimmt.

Die Angaben für jährlich in Deutschland verbrauchte Wirkstoffe oder Antibiotika insgesamt weichen z. T. erheblich voneinander ab, was mit der Zugänglichkeit und Heterogenität der Datenlage zu erklären ist [31–33]. So liegen die Abschätzungen für den jährlichen Verbrauch im Bereich von 320 bis 650 t. Hirsch und Ternes [34] verweisen auf Angaben des Statistischen Bundesamtes, wonach 1994 in Deutschland insgesamt 2000 t Antibiotika produziert wurden. In Schweden betrug der Verbrauch bei deutlich niedriger Einwohnerzahl im Jahre 1980 insgesamt 70,7 t aktive Substanz [35].

Im Verlauf zahlreicher Untersuchungen und Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden und zur Zeit noch laufen, konnten bisher ca. 30 verschiedene Wirkstoffe und Metaboliten in Oberflächengewässer bestimmt werden [36–41]. Die höchsten Umweltkonzentrationen treten im Abwasser auf, gefolgt von Klärwerksausläufen. Verursacht durch die Verdünnung bei Einleitung in Oberflächengewässer liegen die dort gemessenen Konzentrationen entsprechend niedriger. Die in Grund- und Trinkwassser bestimmten Gehalte liegen, bei gleichzeitig geringerer Zahl von Wirkstoffen und Metaboliten, ein bis zwei Größenordnungen unter den Oberflächenwasserkonzentrationen. Hirsch et al. [34] bestimmten im Rahmen einer Untersuchung mit niedriger Probenzahl insgesamt sechs Antibiotika in Klärwerksabläufen mit einem Spitzenwert von 6 µg/l und in Oberflächengewässern mit einem Spitzenwert von 1,7 µg/l (Tabelle 4).

Eintrag von Antibiotika aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung

In der Tierproduktion werden Antibiotika als Tierarzneimittel und als Leistungsförderer eingesetzt. Tierarzneimittel werden nicht nur gezielt an einzelne Tiere verabreicht. Mit wachsenden Bestandsgrößen in der Tierproduktion hat die Verabreichung von Antibiotika und anderer Arzneimittel zu therapeutischen Zwecken über das Futter (Fütterungsarzneimittel) und über das Tränkewasser aus Praktibilitätsgründen an Bedeutung gewonnen. Dem Vorteil dieser vereinfachten Antibiotikaanwendung stehen aber gravierende Nachteile gegenüber [42, 43], zu denen u. a. das erhebliche Risiko einer Unterdosierung mit der Gefahr der Resistenzbildung, der Verschleppung von nicht unerheblichen Wirkstoffmengen oder der direkte Eintrag von Antibiotika mit nicht getrunkenem Wasser in die Gülle gehört. Nach Schätzungen beträgt die Differenz zwischen der Wasseraufnahme durch die Tiere und dem gesamten Tränkewasserverbrauch zwischen 20 und 30%.

Außer als Tierarzneimittel werden Antibiotika auch in „nutritiver Dosierung“ (Fütterungsdosierung) als Zusatzstoffe dem Futtermittel beigemischt, um das Wachstum der Masttiere positiv zu beeinflussen. Gemäß Futtermittelgesetz [44] können Zusatzsstoffe u. a. zur Erzielung bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen oder auch aus ernährungsphysiologischen oder diätetischen Gründen zugesetzt werden. Zur Zeit sind acht verschiedene Antibiotika als

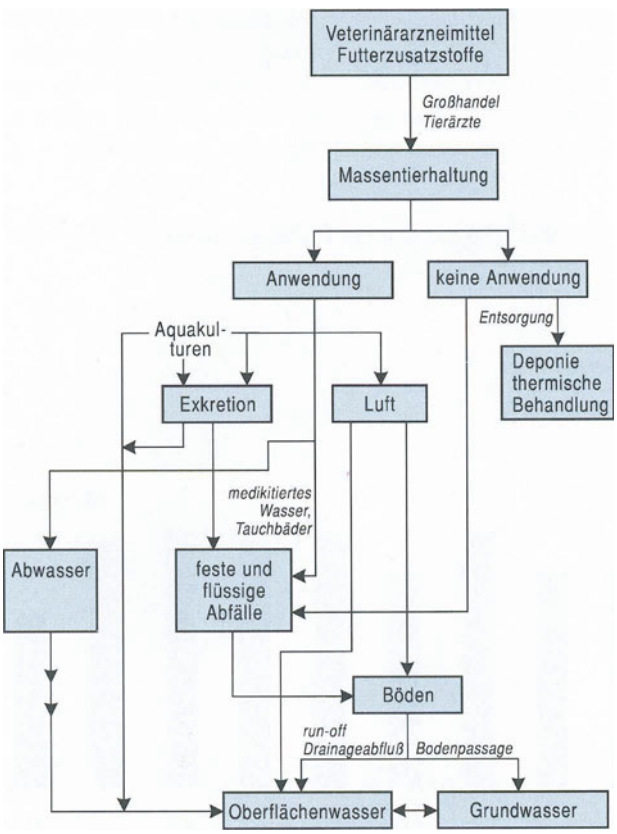


Abb. 4 ▶ **Eintragspfade antibiotikaresistenter Bakterien aus dem Veterinärbereich in die Umwelt**

Leistungsförderer zugelassen. Ein Antibiotikum, das Spiramycin, wird sowohl als Futterzusatzstoff als auch als Tier- und Humanarzneimittel eingesetzt.

Nach der Anwendung im Veterinärbereich mit der Ausbringung von flüssigen und festen Abfällen aus Massentierhaltungen können die Metabolite und Wirkstoffe in Böden und über die Bodenpassage in das Grundwasser sowie durch Oberflächenabfluß in Oberflächengewässer eingetragen werden (Abb. 4). Einen Spezialfall stellen Wirkstoffe dar, die in Aquakulturen eingesetzt werden. Hier findet ein direkter Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt, im Binnen- als auch im maritimen Bereich, statt.

Untersuchungen über das Auftreten von Tierarzneimitteln und Futterzusatzstoffen in der Umwelt, wie sie für Humanarzneimittel seit knapp vier Jahren vorliegen, sind rar. Erhebungen über eingesetzte Wirkstoffmengen und die oben ausgeführten Überlegungen zur Verabreichung zeigen jedoch, daß mit dem Eintrag von Antibiotika in die Umwelt zu rechnen ist. So wurden im niedersächsischen Regierungsbezirk Weser-Ems, der wichtigsten Mastregion Europas und der Region mit dem höchsten Nutztierbesatz Deutschlands, im zweiten Halbjahr 1993 allein 5,2 Tonnen Tetracycline, enthalten in Fütterungsarzneimitteln, zur Putenmast (ca. 3 Millionen Puten) eingesetzt.

Die in derselben Region zur Schweinemast (ca. 4 Millionen Schweine) eingesetzte Menge betrug im ersten Halbjahr 1994 etwa 7,8 Tonnen. Gleichzeitig wurden 3,2 t Sulfonamide verfüttert. Geflügel wurde im zweiten Halbjahr 1993 6,9 t Tetrazycline über Fütterungsarzneimittel verabreicht. Nicht berücksichtigt wurden dabei solche Arzneimittel, die der Tierarzt in einem Bestand über den Trog bzw. über das Tränkewasser oder die Flüssigfütterung direkt verabreichen läßt [45].

In Frankreich umfaßte der Verbrauch an Antibiotika für therapeutische Zwecke im Jahre 1980 u. a. 50 t β-Lactam- und 37 t Macrolidantibiotika, ferner 57,1 t Aminoglycoside, 99,6 t Chloramphenicol, 116,8 t Tetracycline, und 138,6 t Sulfonamide. Insgesamt wurden 625,3 t verbraucht [46].

Abbildung 5 zeigt den gesamten schwedischen Verbrauch von Antibiotika in der Tierhaltung, d. h. für Tierarzneimittel und Futterzusatzstoffe, in der Zeit von 1980 bis 1997 [47]. Deutlich zu erkennen ist der Rückgang des gesamten Antibiotikaverbrauches in der Tierhaltung ab 1986. Seit diesem Jahr besteht in Schweden ein Anwendungsverbot für antibiotikahaltige Futterzusatzstoffe. Nach der Ausscheidung aus dem Tierkörper liegen Wirkstoffe und Metabolite in der Gülle vor. Theoretische Überlegungen ergeben zu erwartende Konzentrationen in der Gülle von 17 bis 39 mg/l beim Einsatz von Antibiotika in hohen Dosen zur Therapie und Konzentrationen in der Gülle von 17 bis 21 mg/l beim kontinuierlichen Einsatz von niedrigen Dosen an Antibiotika als Leistungsförderer [48].

Tabelle 5 ermöglicht den Vergleich von berechneten Konzentrationen (a, b) mit solchen, die in Gülle gemessen wurden (c [49]). Die Messungen bestätigen den berechneten Konzentrationsbereich.

„Mit der Gülle werden die Antibiotika großflächig auf landwirtschaftliche Flächen verteilt und können bei ausreichender Stabilität und Mobilität über den Boden in das Grundwasser und durch Abschwemmungen bei Regen in die Oberflächengewässer gelangen."

Es ist bekannt, daß Pflanzenschutzmittel über diese Pfade in das Grundwasser eingetragen werden können. Neben den Wirkstoffeigenschaften sind dabei die Aufwandmengen ausschlaggebend, die für Pflanzenschutzmittel bis zu 3 kg pro Hektar Fläche betragen können.

Abschätzungen (siehe Kasten) zeigen, daß bei kontinuierlichem Einsatz von Antibiotika als Futterzusatzstoff und Ausbringung der Gülle auf land-

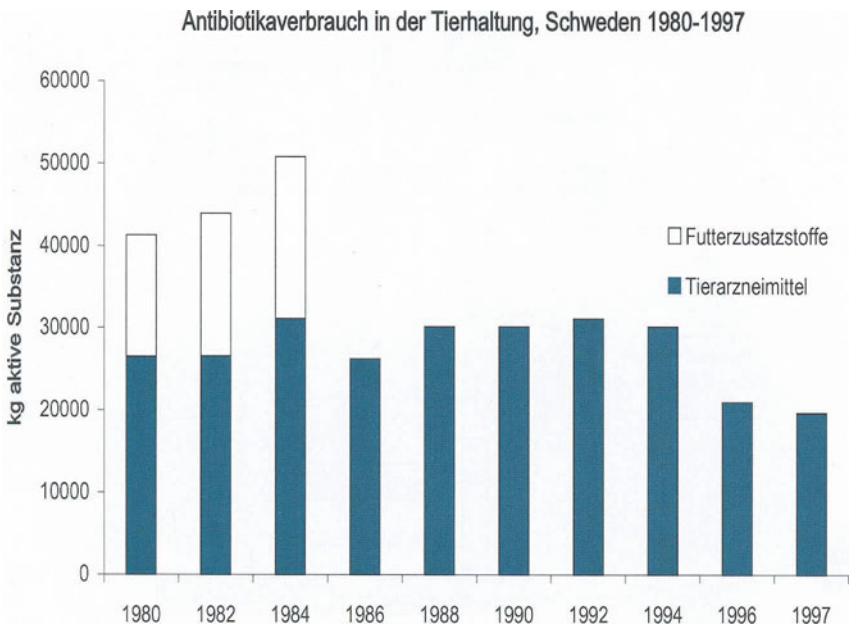


Abb. 5 **Verbrauch antibiotikahaltiger Futterzusatzstoffe und Arzneimittel in der Tierhaltung, Schweden (modifiziert nach [35, 47])**

Tabelle 5a

Vergleich der berechneten und gemessenen Konzentrationen von Futterzusatzstoffen in der Gülle

a) Bestimmte Konzentrationen (mg/l) in der Gülle nach achttägiger Bestandsbehandlung mit therapeutischer Dosis (37,5 g/140 KG) (modifiziert nach [49])

	Sulfadimidin (SDM)	N-Acetyl-sulfadimidin	Sulfathiazol (STZ)	N-Acetyl-STZ	Trimethoprim
7 Tage	32,0	17,2	28,0	31,3	<0,7
11 Tage	38,6	17,7	29,6	28,5	<0,7

Tabelle 5b

Berechnete Konzentrationen (mg/l) nach einmaliger Behandlung mit therapeutischer Dosis (100%ige Ausscheidung des Wirkstoffes angenommen (modifiziert nach [48])

	Behandelte Tiere			
	25%	50%	75%	100%
Apramacin	31,3	62,5	93,7	125,0
Neomycin	18,8	37,5	56,3	75,0
Trimethosulfon	0,2	0,4	0,6	0,8
Gentamycin	17,0	34,0	51,0	68,0

Tabelle 5c

Berechnete Konzentrationen von Futterzusatzstoffen (mg/l) nach Behandlung mit nutritiver Dosis (modifiziert nach [48])

	Behandelte Tiere	
	50%	100%
Nonesin	8,6	17,2
Olaquindox	10,8	21,5
Avoparcin	8,6	17,2
Carbadox	10,8	21,5

wirtschaftliche Flächen dort vergleichbare und sogar höhere Aufwandmengen (bis zu 13 kg pro Hektar) vorliegen können.

Für die hier zu behandelnde Fragestellung sind auch die ausgeschiedenen Metaboliten zu berücksichtigen. Für die Bewertung des Umweltverhaltens ist die Biotransformation von besonderer Bedeutung, da aus wenig wasserlöslichen Arzneimittelwirkstoffen Metabolite mit hoher Wasserlöslichkeit entstehen können, die deutlich mobiler sind und leichter das Grundwasser erreichen oder die Kläranlage passieren können. Voraussetzung dafür ist jedoch auch eine hinreichende Stabilität der Metabolite in den betroffenen Umweltkompartimenten. Bei der Lagerung von Gülle kann aus dem Metabolit der aktive Wirkstoff sogar wieder freigesetzt werden [49]. So wird der Metabolit Acetyl-Sulfadimidin nach ca. 48stündiger Lagerung bei 17–22°C in der Gülle durch Abspaltung der Acetylgruppe wieder in das aktive Antibiotikum Sulfadimidin umgewandelt, dessen Konzentration von 22 mg/l auf 90 mg/l ansteigt.

Ein Säulenversuch zum Verlagerungsverhalten des Sulfadimidin in drei verschiedenen Böden zeigte, daß in Abhängigkeit von den Boden- und Stoffeigenschaften eine Wirkstoffverlagerung von der Oberfläche in darunter liegende Bodenhorizonte möglich ist [49]. Die Bilanzierung ergab, daß bereits nach kurzer Versuchsdauer bei der Parabraunerde 3,2% des Wirkstoffes im Sickerwasser gefunden wurden. In den anderen Böden fand keine Verlagerung der Wirkstoffe statt.

Bei der Bewertung des Stoffverhaltens in Böden ist auch der Abbau entscheidend. Für das als Leistungsförderer eingesetzte Antibiotikum Virginiamycin konnten in verschiedenen Böden Halbwertszeiten von 87 bis 173 Tage berechnet werden. In lehm- und tonhaltigen Böden waren 64 Tage nach Versuchsbeginn weniger als 6% des eingesetzten Wirkstoffes nachweisbar [52].

Die obigen Ausführungen zeigen deutlich, daß wirkungsrelevante Konzentrationen von Antibiotika in die Umwelt eingetragen werden können. Daher ist die Berücksichtigung der stofflichen Einträge bei der Problematik der anti-

Abschätzung von Futtermittelzusatzstoffkonzentrationen auf Ackerland nach Ausbringung von Gülle

Ausgehend von einer Wirkstoffkonzentration eines Futterzusatzstoffes von 20 mg/l, der bei einer Zuchtsau mit 19 Ferkeln anfallenden Gülle von 85 333 l pro Jahr [50], die einen Gesamtstickstoffanteil von 0,6 bis 0,64% hat, lassen sich unter Berücksichtigung der Grundsätze für die Anwendung von Wirtschaftsdüngern tierischer Herkunft [51] die ausgebrachten Mengen abschätzen. Bei Einhaltung der zulässigen Gesamtstickstoffausbringung von 170 kg pro Jahr und Hektar sowie der 80 kg Gesamtstickstoff, der nach Ernte der Hauptfrucht ausgebracht werden darf, sind Ausbringungsmengen von 10,42 kg pro Hektar möglich. Diese könnten sogar bei 13,3 kg pro Hektar liegen, wenn 20% der vor der Ausbringung ermittelten Gesamtstickstoffmenge für Stickstoffverluste (infolge unvermeidlicher Verluste des Ausbringungsverfahrens) angerechnet und ein Gesamtstickstoffanteil von 0,6% angesetzt wird.

biotikaresistenten Bakterien in der Umwelt unbedingt notwendig. Neben dem Aspekt des Stofftransportes, also z. B. der abwärtsgerichteten Stoffverlagerung aus Oberböden, ist dabei insbesondere die Wirkung am Ort des Stoffeintrages zu berücksichtigen, d. h. der Selektionsdruck auf Bakterien in Gülle, Boden, Wasser und Abwasser. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß auch Antibiotikakonzentrationen unter der für Bakterien hemmenden Wirkung (sog. subinhibitorische Dosen) biologische Effekte hervorrufen können, z. B. eine Erhöhung der Gentransferrate und die Bereitschaft von Bakterien, Biofilme zu bilden.

Umwelthygienische Bedeutung und Handlungsbedarf

Das Problem der antibiotikaresistenten Krankheitserreger nimmt auch in Deutschland bedrohliche Ausmaße an. Es treten inzwischen Infektionen mit multiresistenten Krankheitserregern auf, die nicht mehr durch Antibiotika behandelbar sind. Angesichts dieser kritischen Situation hat auch die WHO in ihrem Weltgesundheitsbericht 1996 eindringlich vor der Gefahr der Ausbreitung von resistenten Krankheitserregern gewarnt.

In unserem Bericht haben wir aufgezeigt, daß die Umwelt bei der Entstehung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien zu berücksichtigen ist. Die Zahl der antibiotikaresistenten Bakterien hat in den von uns untersuchten Bereichen in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen; vor allem war ein Anstieg an multiresistenten Bakterien zu verzeichnen. Wie die Untersuchungen im Abwasser und in der Gülle zeigen, kommt diesen Eintragspfaden in die Umwelt besondere Bedeutung zu.

„Im Rahmen einer umfassenden Analyse und Problemlösung müssen auch Stoffeinträge berücksichtigt werden. Dabei steht die Frage nach der Wirkung von Antibiotika am Ort des Eintrages im Vordergrund."

Wie von uns weiterhin dargelegt wurde, müssen im Rahmen einer umfassenden Analyse und Problemlösung auch Stoffeinträge berücksichtigt werden. Dabei steht die Frage nach der Wirkung von Antibiotika am Ort des Eintrags im Vordergrund. Es kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden, ob durch diese Einträge in die Umwelt das Problem der zunehmenden Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt noch weiter verschärft wird. Obwohl wissenschaftlich noch nicht eindeutig geklärt ist, in welchem Ausmaß die Pfade über die Umwelt zurück zum Menschen zu dem Problem der antibiotikaresistenten Krankheitserreger beitragen, liegen doch genügend Hinweise vor, die es aus Gründen der Vorsorge für geboten erscheinen lassen, diese Pfade zu unterbinden.

Infolge des notwendigen Einsatzes von Antibiotika in der Humanmedizin werden immer antibiotikaresistente Bakterien auftreten und in das Abwasser gelangen. Daher ist die Technik der Abwasserklärung so zu gestalten, daß die sich daraus ergebende Exposition des Menschen, zum Beispiel im Falle der Beregnung landwirtschaftlicher Flächen oder durch abwasserbelastete Badegewässer, vermieden wird. Dazu stehen uns z. B. mit der Mikrofiltration moderne Methoden zur Verbesserung der Abwasserreinigung zur Verfügung.

Um den Eintrag von antibiotikaresistenten Bakterien aus der Tierhaltung über Gülle bzw. Mist in die Umwelt zu verringern, muß die Anwendung von Antibiotika in der Tierhaltung eingeschränkt werden.

Mit den Erfahrungen in Schweden, die seit dem Verzicht auf Antibiotikaeinsatz in Futtermitteln im Jahr 1986 gesammelt wurden, rückt die generelle Frage nach dem Nutzen von antibiotikahaltigen Futtermitteln und der Anwendungspraxis von Fütterungsarzneimitteln in den Vordergrund. Dort wurde gezeigt, daß eine ökonomisch konkurrenzfähige Tierhaltung auch ohne antibiotikahaltige Futtermittel möglich ist.

Generell sollte der Antibiotikaeinsatz im außermedizinischen Bereich, also der Einsatz von Antibiotika in Futtermitteln, im Pflanzenschutz oder auch bei der Verwertung von Komposten aus der Antibiotikaproduktion (sofern Wirkstoffreste und DNA nicht vorher zerstört wurden) vermieden werden. Dadurch soll der Selektionsdruck dort, wo Antibiotika im therapeutischen Sinne keinerlei Nutzen haben, vermieden werden.

In diesem Zusammenhang sind die Empfehlungen der WHO aus dem Jahre 1994 [54], systematisch den Austausch antimikrobieller Leistungsförderer durch sichere, nichtmikrobielle Alternativen zu begrüßen und zu fördern.

Wie im humanmedizinischem Bereich sollten Antibiotika auch in der Tierhaltung [55, 56] nur nach eindeutiger Diagnosestellung indikationsgerecht angewandt und der prophylaktische Einsatz auf ein Minimum reduziert werden, um unnötige Belastungen von Was-

ser und Boden zu vermeiden. Diese Vorsorgemaßnahme ist zu ergreifen, um das Wirkungspotential der Antibiotika für kranke Menschen und Tiere zu erhalten.

Der Handlungsbedarf läßt sich kurz in folgenden Punkten zusammenfassen:

- Vermeidung des Antibiotikaeinsatzes im außermedizinischen Bereich, z.B. Vermeidung des Einsatzes von Antibiotika als Leistungsförderer
- Strenge Indikation in der Human- und Tiermedizin, auch in der Prophylaxe
- Einbeziehung der Umwelt und der dazugehörigen Eintragspfade im Rahmen einer umfassenden Analyse und Problemlösung
- Vermeidung des Austritts antibiotikaresistenter Bakterien in die Umwelt in solchen Bereichen, wo eine Exposition des Menschen zu befürchten ist (z.B. Badegewässer).

Literatur

1. Marcinek H, Wirth R, Muscholl-Silberhorn A, Gauer M (1998) **Enterococcus faecalis gene transfer under natural conditions in municipal sewage water treatment plants.** Appl Environ Microbiol 64: 626–632
2. Gebhard F, Smalla K (1998) **Transformation of Acinetobacter sp. strain BD413 by transgenic sugar beet DNA.** Appl Environ Microbiol 64: 1550–1554
3. de Vries J, Wackernagel W (1998) **Detection of nptII (kanamycin resistance) genes in genomes of transgenic plants by marker-rescue transformation.** Mol Gen Genet 257: 606–613
4. Daane LL, Molina JAE, Berry EC, Sadowsky MJ (1996) **Influence of earthworm activity on gene transfer from Pseudomonas fluorescens to indiginous soil bacteria.** Appl Environ Microbiol 62: 515–521
5. Christensen BB, Sternberg C, Andersen JB, Eberl L, Moller S, Givskov M, Molin S (1998) **Establishment of new genetic traits in a microbial biofilm community.** Appl Environ Microbiol 64: 2247–2255
6. Normander B, Christensen B B, Molin S, Kroer N (1998) **Effect of bacterial distribution and activity on conjugal gene transfer on the phylloplane of the bush bean (Phaseolus vulgaris).** Appl Environ Microbiol 64: 1902–1909
7. Lilley AK, Bailey MJ (1997) **The acquisition of indiginous plasmids by genetically marked populations colonizing the sugar beet phytosphere is related to local environmental conditions.** Appl Environ Microbiol 63: 1577–1583
8. Troxler J, Azelvandre P, Zala M, Defago G, Haas D (1997) **Conjugative transfer of chromosomal genes between flouorescent pseudomonads in the rhizospere of wheat.** Appl Environ Microbiol 63: 213–219
9. Dahlberg D, Bergström M, Malte H (1998) **In situ detection of high level of horizontal plasmid transfer in marine bacterial communities.** Appl Environ Microbiol 64: 2670–2675
10. Zeph LR, Onaga MA, Stotzky G (1988) **Transduction of E. coli by bacteriophage P1 in soil.** Appl Environ Microbiol 54: 1731–1737
11. Herron PR, Wellington EMH (1994) **Population dynamics of phage-host interactions and phage-conversion of streptomycetes in soil.** FEMS Microbiol Ecol 14: 25–32
12. Kidambi SP, Ripp S, Mitter RV (1994) **Evidence for phage-mediated gene transfer among Pseudomonas aeruginosa strains on the phylloplane.** Appl Environ Microbiol 60: 496–500
13. Saye DJ, Ogunseitan O, Sayler GS, Miller RV (1987) **Potential for transduction of plasmids in natural freshwater environments: effect of plasmid donor concentration and a natural microbial community on the transduction of Pseudomonas aeruginosa.** Appl Environ Microbiol 53: 987–995
14. Nielson KM, van Weerelt MDM, Berg TN, Bones AM, Hagler AN, van Elsas JD (1997) **Natural transformation and availability of transforming DNA to Acinetobacter calcoaceticus in soil microcosms.** Appl Environ Microbiol 63: 1945–1952
15. Sikorski J, Graupner S, Lorenz MG, Wackernagel W (1998) **Natural genetic transformation of Pseudomonas stutzeri in a non-sterile soil.** Microbiology 144: 569–576
16. Frischer ME, Stewart GJ, Paul JH (1994) **Plasmid transfer to indiginous marine bacteria by natural transformation.** FEMS Microbiol Ecol 15: 127–136
17. Williams HG, Day MJ, Fry JC, Stewart GJ (1996) **Natural transformation in river epilithion.** Appl Environ Microbiol 62 (1996) 2994–2998
18. Tschäpe H, Kühn H, Rische H (1973) **R-Plasmide der E. coli-Flora gesunder Kinder eines Gebietes der DDR.** J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol A 208–215
19. WHO (1983) **Control of antibiotic-resistant bacteria.** Memorandum from a WHO-Meeting. Bull. WHO 61: 423–493
20. Feuerpfeil I, Stelzer W (1992) **Das Vorkommen von antibiotikaresistenten koliformen Bakterien in der Darmflora des Menschen.** Bundesgesundhbl 35: 61–65
21. Heier H (1983) **Über das Vorkommen von R-Plasmiden in E. coli und koliformen Keimen aus Wasser und Abwasser, T. 1.** Acta Hydrochim Hydrobiol 11: 623–629
22. Stelzer W, Schulze E (1986) **Die Bedeutung von Umweltfaktoren für die Verbreitung von Plasmiden.** Schr Reihe Gesundh Umw (Bad Elster) 2: 2–40
23. Heier H, Tschäpe H (1984) **Über das Vorkommen von R-Plasmiden in E. coli und koliformen Keimen aus Wasser und Abwasser.** Acta Hydrochim Hydrobiol 12: 47–54
24. Stelzer W, Ziegert E (1988) **Das Vorkommen von antibiotikaresistenten Koliformen im Abwasser einer Kläranlage.** Zentralbl Mikrobiol 143: 415–423
25. Böttcher I, Stelzer W, Lenk T (1992) **Antibiotikaresistente koliforme Bakterien im Abwasser und Gülle einer Milchviehanlage.** Bundesgesundhbl 35: 65–69

26. Stelzer W (1988) **Hygienische Bewertung des Vorkommens und der Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien (Koliforme), Salmonellen und Campylobacter jejuni/coli in Wasser.** Diss B, Techn Univ Dresden, Dresden
27. BGA Pressemitteilung Nr. 18/1994 **Umwelthygienische Argumente gegen übermäßigen Arzneimittelgebrauch. BGA für Umweltverträglichkeitsprüfung bei Arzneimitteln.** bga-pressedienst, 30. März 1994
28. Stan HJ, Linkerhäger M (1992) **Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie.** Vom Wasser 79: 75–88
29. Stan HJ, Heberer T, Linkerhäger M (1994) **Vorkommen von Clofibrinsäure im aquatischen System – Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?** Vom Wasser 83: 57–68
30. Umweltbundesamt (1996) **Sachstandsbericht zu Auswirkungen der Anwendung von Clofibrinsäure und anderen Arzneimitteln auf die Umwelt und die Trinkwasserversorgung gemäß Beschluß der 44. Umweltministerkonferenz von 11./12. Mai 1996** in Dessau zu TOP 36.31
31. Kümmerer K, Erbe T, Daschner F (1998) **Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt: Mengen, erwartete Konzentrationen und zu erwartende Effekte.** Jahrestagung Fachgruppe Wasserchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Lübeck 18.–20. Mai 1998, Tagungsband S 189–193
32. Römbke J, Knacker Th, Stahlschmidt-Allner P (1996) **Umweltprobleme durch Arzneimittel.** F+E-Vorhaben 106 04 121, im Auftrag des Umweltbundesamtes, UBA Texte 60/96, S 341
33. Umweltbundesamt (1995) **Arzneimittel im Grundwasser.** Jahresbericht 1994, Berlin
34. Hirsch R, Ternes T, Haberer H, Kratz KL (1998) **Nachweis von Antibiotikarückständen in der aquatischen Umwelt.** Jahrestagung Fachgruppe Wasserchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Lübeck 18.–20. Mai 1998, Tagungsband S 273–276
35. Wierup M (1984) **Human and animal consumption of antibiotics and chemotherapeutic drugs in Sweden during 1980.** In: Woodbine M (ed) Antimicrobials and agriculture – The proceedings of the 4th international Symposium on antibiotics in agriculture: benefits and malefits. London Butterwords, pp 483–489
36. Ternes TA (1998) **Occurrence of Drugs in German Sewage Treatment Plants and Rivers.** Wat Res 32: 3245–3260
37. Steger-Hartmann Th, Kümmerer K, Schecker J (1996) **Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry.** J Chrom 726: 179–184
38. Stumpf M, Ternes T, Haberer K, Seel P, Baumann W (1996) **Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern.** Vom Wasser 86: 291–303
39. Heberer T, Butz S, Stan HJ (1995) **Analysis of phenoxycarboxylic acids and other acidic compounds in tap, ground, surface and sewage at the low ng/l level.** Int J Environ Anal Chem 58: 43–53
40. Heberer T, Dünnbier U, Reilich C, Stan HJ (1997) **Detection of drugs and drug metabolites in groundwater samples of drinking water treatment plant.** Fresenius Environ Bull 6: 43–53
41. Kalbfuß W (1997) **Belastung bayerischer Gewässer durch Lipidsenker.** In: Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft, Institut für Wasserforschung, München (Hrsg) Stoffe mit endocriner Wirkung im Wasser. München, Wien: R. Oldenburg Verlag
42. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (1994) **Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.** Paul Parey, Berlin Hamburg
43. Kamphues J (1996) **Risiken bei der Medikitierung von Futter und Wasser in Tierbeständen.** Dtsch Tierärztl Wschr 103: 250–256
44. Futtermittelgesetz BGBL. I S. 990, 2. August 1995
45. Rassow D, Schaper H (1996) **Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems.** Dtsch Tierärztl Wschr 103: 244–249
46. Espinasse J (1993) **Responsible use of antimicrobials in veterinary medicine: perspective in France.** Veterinary Microbiology 35: 289–301
47. Ståhle G (Federation of Swedish farmers, economic policy division) (1998) „**Swedish experiences of a restrictive use of antibiotics in animal**." Data presented at the conference on: The Precautionary principle, antibiotics and hormones at the European Parliament in Brussels, 15 October 1998
48. Winterhalder K (1985) **Untersuchungen über den Einfluß von Desinfektionsmitteln, Futterzusatzstoffen und Antibiotika auf die Biogasgewinnung aus Schweinegülle.** Dissertation Universität Hohenheim
49. Langhammer JP, Büning-Pfaue H (1989) **Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneinstoffe als Rückstände in Gülle und im landwirtschaftlichen Umfeld.** Dissertation Universität Bonn
50. Seidel R (1991) **Die Einführung flächenbezogener und absoluter Bestandsobergrenzen in der Tierhaltung aus ökonomischer und ökologischer Sicht.** Dissertation Universität München
51. **Verordnung über die Grundsätze der guten fachlichen Praxis beim Düngen (Düngeverordnung).** BGBl.I S 118, 1996
52. Chandral A, Weerasinghe, Towner D (1987) **Aeroboc Biodegradation of Virginiamycin in soil.** Environ Toxicol Chem 16: 1873–1876
53. Trolldenier H (1998) **Antibiotika in der Tierhaltung. Bericht über ein Expertentreffen unter der Leitung der WHO vom 13. bis 17. Oktober 1997 im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin.** Bundesgesundhbl 41: 257–259
54. Blaha T (1996) **Gesundheits- und Umweltrisiken nach Anwendung von Antiinfektiva und Antiparasitika in der Nutztierhaltung-Vermeidungsstrategien und Auswege.** Dtsch Tierärztl Wschr 103: 278–280
55. Hiereth M (1996) **Antibiotika in der Tierhaltung – Ursachen und Wirkungen des Mißbrauchs.** Dt Ärztebl 93: A3396–3397

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 51–57 © Springer-Verlag 1999

P. Brandt • Zentrum Gentechnologie, Robert Koch-Institut, Berlin

Antibiotika-Resistenzgene als Marker in gentechnisch veränderten Pflanzen

Zusammenfassung

Antibiotika-Resistenzgene bakteriellen Ursprungs können bei Transformationsexperimenten mit Pflanzen als Marker-Gene benutzt werden, um bereits in einem sehr frühen Stadium die erfolgreiche Transformation nachzuweisen. Von den rund 1300 Freisetzungsvorhaben in der EU seit 1991 waren rund 800 Projekte mit transgenen Pflanzen, die Antibiotika-Resistenzgene enthielten. Neben amp, kan und hph wurde hauptsächlich nptII als Marker-Gen verwendet. Von den 14 transgenen Pflanzen, deren Inverkehrbringen EU-weit genehmigt worden ist, enthalten sieben keine Antibiotika-Resistenzgene, fünf das nptII und zwei das amp (bzw. einen Teil davon).
Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Antibiotika-Resistenzgenen aus dem transgenen Pflanzenmaterial auf Mikroorganismen wird als sehr gering eingestuft, ist jedoch nicht gänzlich auszuschließen. Inwieweit sich aus einer solchen Übertragung eine veränderte Situation in Bezug auf die Verbreitung des jeweiligen Antibiotika-Resistenzgens herleiten läßt, ist vor dem Hintergrund seines heutigen natürlichen Auftretens sowie in Bezug auf den therapeutischen Einsatz der relevanten Antibiotika zu erwägen. Bei Verwendung von nptII, amp, kan oder *hph* als Marker-Gene in transgenen Pflanzen ist nicht davon auszugehen, daß sich diese Antibiotika-Resistenzen weiter ausbreiten und damit ein zusätzliches Gefährdungspotential für Mensch oder Tier darstellen.
In einem Ausblick werden drei alternative Transformationsmethoden ohne den Einsatz von Antibiotika-Resistenzgenen kurz erläutert.

In der traditionellen Pflanzenzüchtung werden Pflanzen aufgrund von besonderen, ohne wesentliche Hilfsmittel erkennbaren Eigenschaften ausgewählt, von denen man aus Erfahrung weiß, daß sie mit anderen, mehr auf die Nutzung durch den Menschen orientierten Merkmalen gekoppelt sind. Derartige phänotypische Marker dienen der schnellen und effektiven Selektion von Nachkommen.

Analog werden für die Transformation von Pflanzen die dazu verwendeten DNA-Konstrukte in etlichen Fällen zusätzlich mit Marker-Genen gekoppelt, um nach dem eigentlichen Transformationsexperiment diejenigen Pflanzenzellen sicher und schnell identifizieren zu können, in deren Genom das eingebrachte DNA-Konstrukt erfolgreich inseriert worden ist. Ist dem jeweiligen Marker-Gen ein prokaryotischer Promoter vorgeschaltet, so kann sich die Marker-gestützte Selektion auf mit demselben DNA-Konstrukt transformierte Bakterien (z.B. *E. coli* und *Agrobacterium tumefaciens*) beschränken, die zur Vorbereitung des eigentlichen Transformationsexperiments mit den Pflanzenzellen benötigt werden[1]. Aus den erfolgreich transformierten Pflanzenzellen werden vollständig entwickelte Pflanzen regeneriert.

Als Marker-Gene sind Antibiotika-Resistenzgene bakteriellen Ursprungs gebräuchlich. Es ist leicht einzusehen, daß durch ihren Einsatz der experimentelle Zugang geschaffen wird, um bereits in einem sehr frühen Stadium die erfolgreiche Transformation durch das selektierbare Merkmal Antibiotika-Resistenz nachweisen zu können. Andererseits hat die Verwendung von Antibiotika-Resistenzgenen als Marker in transgenen Pflanzen auch erheblich dazu beigetragen, eine öffentliche Diskussion

[1] Auf die Frage der Spezifität von prokaryotischen bzw. eukaryotischen Promotoren kann hier nicht eingegangen werden. Es sei aber in diesem Zusammenhang auf die Publikation von [1] hingewiesen.

Prof. Dr. Dr. Brandt
Zentrum Gentechnologie, Robert Koch-Institut, Wollankstraße 15–17, D-13187 Berlin und Institut für Pflanzenphysiologie und Mikrobiologie, Königin-Luise-Straße 12–16, D-14195 Berlin

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 51–57 © Springer-Verlag 1999

P. Brandt

Antibioticresistance genes as marker genes in transgenic plants

Summary

Antibiotic resistance genes of bacterial origin can be used as marker genes for transformation experiments with plants in order to detect positive transformants at a very early stage. Since 1991 about 1300 deliberate releases of transgenic plants were performed in the EU, 800 thereof with antibiotic resistance genes. Beside *amp*, *kan* and *hph* mainly *nptII* was the marker gene of choice. 14 transgenic plants have been approved for placing on the market within the EU member states. Thereof seven transgenic plants do not contain antibiotic resistance genes, five transgenic plants have incorporated *nptII* and two transgenic plants have incorporated *amp* (in one case a diminished part of *amp* only).
The possibility for the transfer of antibiotic resistance genes from transgenic plants to microorganisms has been estimated to be very low, but cannot be excluded. Whether such gene transfer can substantially increase the dissemination of the antibiotic resistance gene in question has to be considered in relation to its natural dissemination and its therapeutical use. It cannot be expected that the use of *nptII*, *amp*, *kan* or *hph* as marker genes in transgenic plants will increase the dissemination of these antibiotic resistance genes and will pose an additional risk potential.
In an outlook three transformation methods without using antibiotic resistance genes are described.

über die Frage zu entfachen, ob diese Antibiotika-Resistenzgene zum Beispiel beim Verrotten der transgenen Pflanzen im Boden oder beim Verzehr von Lebensmitteln, die aus transgenen Pflanzen hergestellt worden sind, von Bakterien des Bodens bzw. des Magen-Darm-Traktes aufgenommen werden können (Horizontaler Gentransfer) und ob daraus ein Risiko für Mensch und Tier abzuleiten ist [2, 3, 4].

Welche Antibiotika-Resistenzgene werden als Marker-Gene in transgenen Pflanzen verwendet?

Bevor man über ein solches Risiko diskutiert oder seine Möglichkeit erwägt, sollte zunächst festgestellt werden, um welche Antibiotika-Resistenzgene es sich bei den Marker-Genen, die bei der Transformation von Pflanzen verwendet werden, handelt. Seit 1991 sind rund 1300 Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Pflanzen im Bereich der EU-Mitgliedstaaten gemeldet worden (Stand: November 1998). Davon enthielten die gentechnisch veränderten Pflanzen von mehr als 850 Freisetzungsvorhaben *nptII* als Marker-Gen; bei weiteren 17 Freisetzungsvorhaben wurde *amp*, bei weiteren 5 *kan* und bei 1 *hph* verwendet.

An der bloßen Anzahl der Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Pflanzen von 1991 bis 1998 läßt sich aufgrund der verschiedenen Laufzeiten der einzelnen Freisetzungsvorhaben nicht ermessen, ob es in diesen acht Jahren möglicherweise eine zeitliche Präferenz für diese vier Antibiotika-Resistenzgene gegeben hat und ob ihre Anwendung als Marker-Gene quantitativ unverändert anhält. Bezieht man die verschiedenen Laufzeiten der einzelnen Freisetzungsvorhaben mit ein, indem man die Optionen auf Freisetzungsexperimente mit gentechnisch veränderten Pflanzen pro Jahr aufsummiert (eine Option bedeutet ein Freisetzungsexperiment während einer Vegetationsperiode), so wird deutlich, daß der Schwerpunkt der Optionen auf Freisetzungsexperimente mit gentechnisch veränderten Pflanzen, welche *amp* als Marker-Gen enthielten, in den Jahren 1994 und 1995 lag und daß die wenigen Optionen auf Freisetzungsexperimente mit gentechnisch veränderten Pflanzen, die *kan* als Marker-Gen enthalten, sich auf die Jahre 1996 bis 2000 erstrecken (Abb. 1).

Ein völlig anderes Bild zeigt sich für die Freisetzungsexperimente mit gentechnisch veränderten Pflanzen, die *nptII* als Marker-Gen enthalten (Abb. 2). Die Anzahl der Optionen auf Freisetzungsexperimente mit derartigen transgenen Pflanzen nimmt von 1992 bis 1997 nahezu gleichmäßig zu. Im Verhältnis zur Anzahl der Optionen aller Freisetzungsexperimente ergibt sich interessanterweise, daß der Anteil an transgenen Pflanzen ohne Antibiotika-Resi-

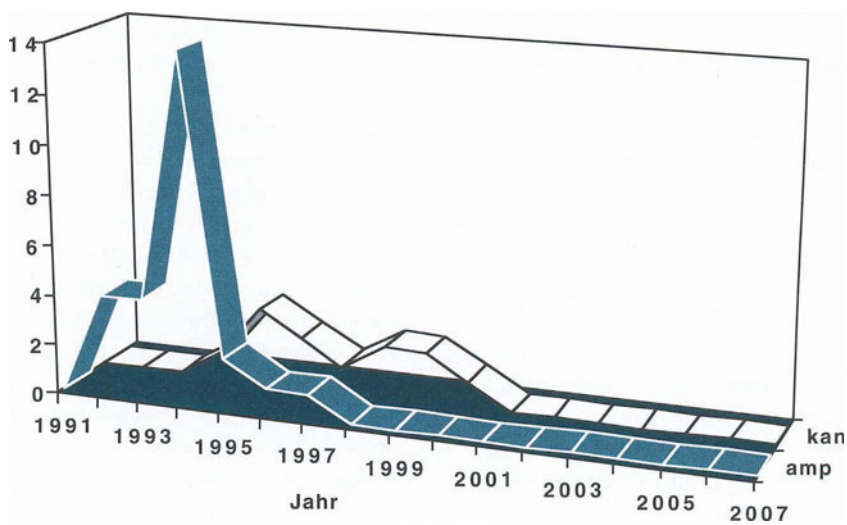
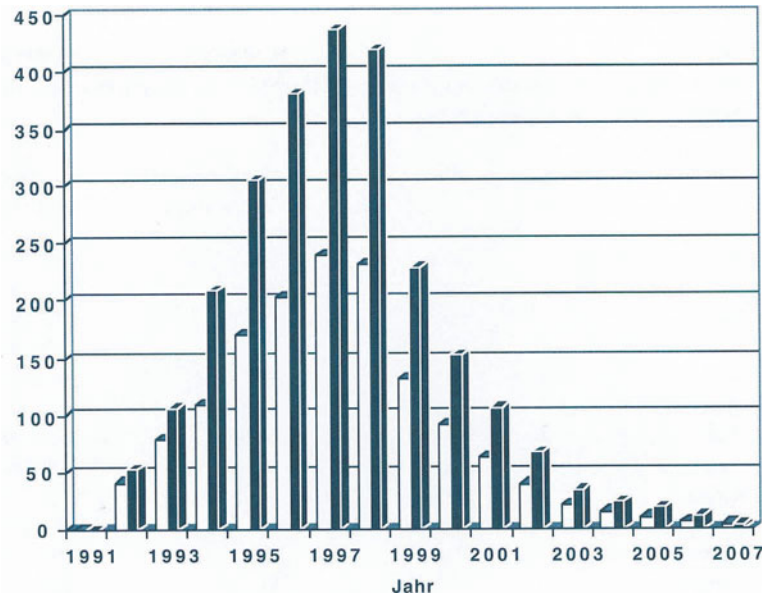


Abb. 1 ▶ **Anzahl der Optionen auf Freisetzungsexperimente mit transgenen Pflanzen, die als Marker-Gen amp bzw. kan enthalten, in dem Zeitraum von 1991 bis 2007.** (Stand: Oktober 1998; Quelle: http.fb5.rki.de)

Abb. 2 ▶ **Anzahl aller Optionen auf Freisetzungsexperimente mit transgenen Pflanzen (schwarze Säulen) sowie der Optionen auf Freisetzungsexperimente mit transgenen Pflanzen, die als Marker-Gen nptII enthalten (weiße Säulen), in dem Zeitraum von 1991 bis 2007.** (Stand: Oktober 1998; Quelle: http.fb5.rki.de)



stenzgene in dem Zeitraum von 1991 bis 1994 auf etwa 40 % ansteigt und über die folgenden Jahre bis 1998 auch dabei verbleibt (Abb. 3). Die bislang vorliegenden Optionen auf Freisetzungsexperimente bis zum Jahr 2006 sprechen nicht gegen diesen bisherigen Trend. Für den Bereich der EU-Mitgliedstaaten sind bislang dreizehn Genehmigungen für das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgesprochen worden, von denen sieben keine Antibiotika-Resistenzgene, fünf das *nptII* und zwei das *amp* (bzw. Teile davon) enthalten (Tabelle 1).

Herkunft, Verbreitung und medizinische Relevanz der nptII-, amp-, kan- und hph-Gene

Es wird immer wieder befürchtet, daß über die aus den transgenen Pflanzen hergestellten Lebensmittel, welche Antibiotika-Resistenzgene enthalten, diese auch auf human-pathogene Bakterien übergehen und damit die therapeutische Anwendung der relevanten Antibiotika in der Humanmedizin wirkungslos machen könnten. Diese verallgemeinernde Befürchtung wird durch eine Untersuchung der WHO [5, 6] dahingehend relativiert, daß im Falle von *nptII*, *kan* und *hph* auf den eingeschränkten medizinischen Anwendungsbereich der entsprechenden Antibiotika hingewiesen wird (Tabelle 2). Im Folgenden wird eine kurze Beschreibung der vier Antibiotika-Resistenzgene *amp*, *nptII*, *kan* und *hph* gegeben,

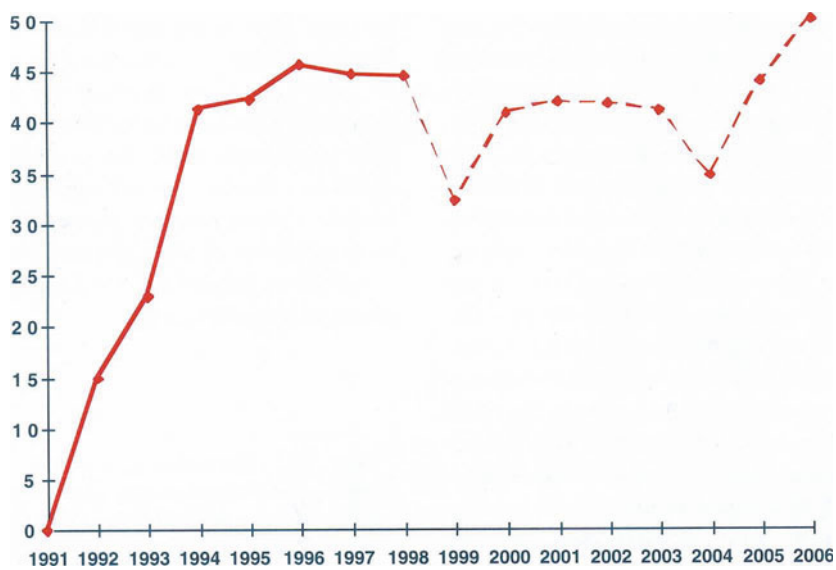


Abb. 3 ◀ **Prozentualer Anteil der Optionen auf Freisetzungsexperimente mit transgenen Pflanzen ohne Antibiotika-Resistenzgenen an der Gesamtmenge an Optionen auf Freisetzungsexperimente mit transgenen Pflanzen für den Zeitraum von 1991 bis 2006.** (Stand: Oktober 1998; Quelle: http.fb5.rki.de)

Tabelle 1
Produkte aus dem Bereich der „Grünen Gentechnik", für die ein Inverkehrbringen in der Europäischen Union genehmigt wurde

Antragsteller	Pflanze	Gentechnische Veränderung	Beantragt/ Genehmigt	Antibiotika-Resistenzgen als Marker (ARG)
Seita	Tabak	HT	1993/1994	kein ARG
Plant Genetic Systems	Raps*	MS, HT	1994/1996	nptII
Novartis	Mais	IR, HT	1994/1997	amp
Bejo Zaden BV	Radicchio	MS	1994/1996	nptII
Monsanto	Soja	HT	1994/1996	kein ARG
Plant Genetic	(a) Raps*	MS, HT	1995/1997	nptII
Systems	(b) Raps*	MS, HT	1995/1997	nptII
AgrEvo	Raps	HT	1995/1998	nptII
AgrEvo	Mais	HT	1995/1998	amp (nv)
Monsanto	Mais	IR	1995/1998	kein ARG
Northrup	Mais	IR	1996/1998	kein ARG
Florigene	Nelke**	VB	1996/1998	kein ARG
Florigene	Nelke	VL	1997/1998	kein ARG
Florigene	Nelke**	VB	1997/1998	kein ARG

** bzw. **=transgene Pflanzen, die aus verschiedenen Transformationsexperimenten hervorgegangen sind und deren Inverkehrbringen daher auch separat beantragt und genehmigt wurde*
amp=Ampicillin-Resistenzgen; nptII=Resistenz gegen Antibiotika der Neomycin-Gruppe; nv=nicht vollständig; HT=Herbizid-Toleranz; IR=Insekten-Resistenz; MS=Männliche Sterilität; VB=Veränderung der Blütenfarbe; VL=Verlängerung der Haltbarkeit als Schnittblume.
(Stand: Oktober 1998; Quelle: http://www.fb5.rki.de)

soweit sie für die oben angesprochene Befürchtung von Belang ist:

Das amp-Gen

Das *amp*-Gen stammt aus dem Transposon Tn3 [7]. Mit *amp* (synonym zu $bla_{(TEM-1)}$) wird das Gen für die TEM-1 β-Laktamase bezeichnet [8], die eine Resistenz gegen Ampicillin vermittelt. TEM-1 ist die am weitesten verbreitete β-Laktamase. Etwa die Hälfte der klinischen *E.coli*-Isolate besitzen gegenwärtig eine Ampicillin-Resistenz. Diese ist zu etwa 90% durch den β-Laktamasetyp TEM1 bedingt [9]. TEM-1 zeigt gegenüber neueren Cephalosporinen eine sehr geringe Aktivität und ist durch β-Laktamase-Hemmer wie Clavulansäure oder Tazobactam inhibierbar [8]. Der Gebrauch von Ampicillin ohne geeignete β-Laktamase-Hemmer ist nur noch bei vorhergehender Resistenztestung angebracht. Trotzdem wird Ampicillin nicht nur bei Infektionen durch Enterokokken, sondern auch bei Infektionen durch *Haemophilus influenzae* weiterhin als Mittel der Wahl betrachtet.

Das nptII-Gen

Das *nptII*-Gen stammt aus dem Transposon Tn5 [10] und kodiert für eine Neomycin-Phosphotransferase. Die Neomycin-Phosphotransferase ist eine Aminoglykosid-3'-Phosphotransferase des Typs II (APH(3')II), welche die ATP-abhängige Phosphorylierung der 3'-Hydroxyl-Gruppe des Aminohexose-Rings bestimmter Aminoglykosid-Antibiotika katalysiert und sie damit inaktiviert. Das Enzym zeichnet sich durch eine hohe Substratspezifität aus [11]. Zu den Substraten der APH(3') II-Enzyme zählen die Antibiotika Kanamycin[2], Neomycin, Geneticin, Butirosin, Gentamicin A und B sowie Paromomycin. Das in der Humanmedizin therapeutisch bedeutsame Gentamicin und sonstige Aminoglycoside und Aminocyclitole gehören nicht zum Substratspektrum der APH(3')-II-Enzyme [12, 13, 14].

Das kan-Gen

Das *kan*-Gen stammt aus dem Transposon Tn5 [15] und kodiert für eine Phosphotransferase, die Kanamycin durch Phosphorylierung der 3'-Hydroxylgruppe inaktiviert. Die fast ubiquitäre Verbreitung einer Kanamycin-Resistenz sei hier exemplarisch durch die Ergebnisse einer Untersuchung belegt [16], der zufolge ein Großteil der aus Ackerböden isolier- und kultivierbaren Mikroorganismen resistent gegen Kanamycin ist (Tabelle 3). Allerdings haben jüngere Untersuchungen gezeigt, daß nicht in jedem Fall allein von dem phänotypischen Befund auf den Genotyp geschlossen werden darf [17].

[2] Siehe auch den Hinweis über die Verbreitung von Kanamycin-Resistenzen in Mikroorganismen des Bodens [16, 17] im nächsten Abschnitt über die Eigenschaften des *kan*-Gens.

Tabelle 2
Beispiele für bakterielle Antibiotika-Resistenzgene, die häufig als Marker-Gene in gentechnisch veränderten Organismen verwendet werden (verändert nach [4]; aus [5])

Marker-Gen	Herkunft	Antibiotikum	Verwendung
Kanamycin-Resistenz	Escherichia coli	Kanamycin Paromomycin Geneticin	Begrenzter Einsatz in der Humanmedizin
Hygromycin-Resistenz	Streptomyces hygroscopicus	Hygromycin	Nur Einsatz in der Veterinärmedizin
Streptomycin-Spectinomycin-Resistenz	Escherichia coli	Streptomycin Spectinomycin	Begrenzter Einsatz in der Humanmedizin
Gentamicin-Resistenz	Escherichia coli	Gentamicin	Einsatz in der Humanmedizin
Phleomycin-Resistenz	Streptoalloteichus hindustanus	Phleomycin Bleomycin	Begrenzter Einsatz in der Tumortherapie

Das hph-Gen

Das *hph*-Gen kodiert für eine Hygromycin-Phosphotransferase. Diese inaktiviert spezifisch das Antibiotikum Hygromycin durch Phosphorylierung [18]. Andere Aminoglycosid-Aminocyclitol-Antibiotika wie Kanamycin oder Geneticin werden nicht umgesetzt. Hygromycin wird in der Humanmedizin nicht verwendet.

Können die Marker-Gene auf Bakterien übertragen werden?

Es ist seit langem bekannt, daß opportunistische pathogene Bodenbakterien Resistenz(en) gegen Antibiotika erwerben können [12, 20]. Jedoch ist es bislang nicht gelungen, diesen Resistenz-Erwerb auf einen Horizontalen Gentransfer zurückzuführen [20, 21]. Die Wahrscheinlichkeit eines Horizontalen Gentransfers von Pflanzenmaterial auf Mikroorganismen wird als sehr gering eingestuft [22], ist jedoch nicht gänzlich auszuschließen. Der Erfolg eines solchen Transfers, zum Beispiel im Tierpansen, im Magen-Darm-Trakt von Säugetieren, in Silagen oder im Boden, würde von einer geordneten Abfolge von Einzelschritten abhängen [22]:

- Entlassung des Marker-Gens zusammen mit *ori* (origin of replication) in intakter Form aus der Pflanzenzelle
- Aufnahme durch kompetente Bakterien
- Ringschluß des DNA-Fragments in der Bakterienzelle zu einem funktionsfähigen plasmidartigen Replikon
- Erfolgreiche Expression des übertragenen Marker-Gens

Tabelle 3
Kultivierbare Mikroorganismen aus Bodenproben

Ort der Probenahme	Kultivierungsart Nährstoffreich	Nährstoffreich/Kan	Nährstoffarm	Nährstoffarm/Kan
Köln	1.8×10^7	2.5×10^6	1.8×10^7	1.7×10^6
Braunschweig (Rübenfeld)	4.2×10^5	1.4×10^3	3.9×10^5	2.3×10^4
Braunschweig (Kartoffelfeld)	3.8×10^5	5.0×10^3	4.5×10^5	2.1×10^3
Braunschweig (Getreidefeld)	1.6×10^6	1.3×10^4	2.7×10^6	5.6×10^3
Braunschweig (Maisfeld)	3.2×10^5	2.1×10^4	3.3×10^5	1.6×10^4

Angaben in CFU/g Bodengewicht (CFU=colony forming units); Kan=Kanamycin-haltiges Medium (verändert nach [13])

Das gemeinsame Eintreffen dieser jeweils als sehr selten eingeschätzten Ereignisse macht einen häufigen Gentransfer der oben genannten Marker-Gene von Pflanzen auf Bakterien sehr unwahrscheinlich. Nach Berechnungen vonSchlüter et al. [23] liegt die Wahrscheinlichkeit für eine derartige Übertragung bei 2.0×10^{-17}.

„Es muß davon ausgegangen werden, daß eine Übertragung von Antibiotika-Resistenzgenen zwischen Bakterien mit höherer Wahrscheinlichkeit erfolgt als eine Übertragung von transgenem Pflanzenmaterial auf Bakterien [16, 20]."

Wenn eine derartige Übertragung von Marker-Genen dennoch eintreten würde, müßte man dies vor dem Hintergrund des heutigen natürlichen Auftretens der oben genannten Antibiotika-Resistenzen in Bakterien bewerten. Ausgehend von der Tatsache der schon sehr weiten Verbreitung von *amp*, *nptII* und *kan* ist die Wahrscheinlichkeit als unbedeutend gering einzuschätzen, daß sich durch ihre Verwendung als Marker-Gene in transgenen Pflanzen die entsprechenden Antibiotika-Resistenzen weiter ausbreiten und damit ein zusätzliches Gefährdungspotential für Mensch oder Tier darstellen.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, daß durch den vermehrten und „sorglosen" Einsatz von Antibiotika zunehmend Antibiotika-Resistenzen auftreten und daß – auch ohne Gentechnik – beim Verzehr von Obst und Gemüse eine Vielzahl an Antibiotika-resistenten Mikroorganismen täglich aufgenommen werden, ohne daß bislang – aus Erfahrung – negative Auswirkungen festgestellt oder bekannt geworden sind.

Ausblick

Unabhängig von der Frage, ob mit der Verwendung von Antibiotika-Resistenzen als Marker-Gene Risiken für Mensch und Tier verbunden sein können, sei darauf hingewiesen, daß in den letzten Jahren Verfahren entwickelt worden sind, welche die Etablierung transgener Pflanzen ohne Marker-Gene grundsätzlich möglich machen. Es ist aber auch durchaus möglich, daß im konkreten Einzelfall aufgrund der Eigenschaften der Kulturpflanze, die transformiert werden soll, diese Methoden nicht einsetzbar sind.
Beispielhaft soll hier auf drei dieser Verfahren kurz eingegangen werden:

1. In dem von Yoder und Goldsbrough 1994 beschriebenen Verfahren [24] wird das Marker-Gen aus dem Genom der transformierten Pflanzenzelle wieder entfernt, nachdem die Transformation mittels des Markers bestätigt worden ist. Dazu bedient man sich des Enzyms Cre aus dem Bakteriophagen P1. Cre katalysiert einen Rekombinationsvorgang, bei dem DNA-Fragmente zwischen zwei spezifischen Erkennungssequenzen von 34 bp ausgeschnitten werden. Um dieses System zu nutzen, müssen die Pflanzenzellen mit zwei Klonierungsvektoren transformiert werden, wobei der eine ein Konstrukt aus dem eigentlichen Zielgen sowie dem Marker-Gen ist, das von den Cre-Erkennungssequenzen eingerahmt wird, und der zweite das Cre-Gen enthält. Nach der Transformation führt die Expression von Cre dazu, daß das Marker-Gen aus der Pflanzen-DNA wieder ausgeschnitten wird. Nach Regeneration zur vollständigen Pflanze sind aus den Nachkommen diejenigen auszuwählen, die aufgrund der zufälligen Chromosomensegregation das Cre-Gen nicht mehr enthalten.

2. Eine japanische Arbeitsgruppe hat 1997 ein Selektionsverfahren mit Hilfe des Isopentenyltransferase-Gens *ipt* innerhalb des transposablen Elementes Ac vorgestellt [25], das im Ergebnis zu *ipt*-freien transgenen Pflanzen führt.

3. Joersbo und Okkels entwickelten 1996 ein „Positives Selektionsverfahren" [26], das auf der Insertion des Gens für die β-Glucuronidase (GUS) aus *E. coli* in das pflanzliche Genom beruht. In erfolgreich damit transformierten Pflanzenzellen hydrolysiert die GUS zugegebenes Benzyladenin zu Cytokinin, von dem die Regeneration zu vollständigen transgenen Pflanzen aus den transformierten Pflanzenzellen abhängt.

Literatur

1. Lewin A, Jacob D, Freytag B, Appel B (1998) **Gene expression in bacteria directed by plant-specific regulatory sequences.** Transgenic Res 7: 1–9
2. Brandt P (1995) **Transgene Pflanzen. Herstellung, Anwendung, Risken und Richtlinien.** Birkhäuser-Verlag, Basel, S 306
3. Brandt P (1998) **Begleitforschung zu Freisetzungsexperimenten mit gentechnisch veränderten Pflanzen: »nice to know« oder »need to know«?** Bundesgesundhbl 12: 530–536
4. Sandermann H, Rosenbrock H, Ernst D (1997) **Horizontaler Gentransfer bei Herbizidresistenz? Der Einfluß der Genstabilität und Selektionsdruck.** In: Brandt P (Hrsg) Zukunft der Gentechnik. Birkhäuser-Verlag, Basel, S 209–220
5. **Health aspects of marker genes in genetically modified plants.** (1993) Report of the WHO workshop WHO/FNU/FOS/93.6; S 1–32
6. Brandt P (1997) **Gentechnik in der Lebensmittelherstellung.** In: Brandt P (Hrsg) Zukunft der Gentechnik. Birkhäuser-Verlag, Basel, S 153–165
7. Heffron F (1983) **Tn3 and its relatives.** In: Shapiro JA (Hrsg) Mobile genetic elements. Acad Press, New York, S 223–260

8. Sanders C, Sanders WE Jr (1992) **β-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact.** Clin Infect Dis 15: 824–839
9. Livermore DM (1995) **β-lactamases in laboratory and clinical resistance.** Clin Microbiol Rev 8: 557–584
10. Garfinkel DJ, Simpson RB, Ream LW, White FF, Gordon MP, Nester EW (1981) **Genetic analysis of crown gall: fine structure map of the T-DNA by site-directed mutagenesis.** Cell 27: 143–153
11. Nap JP, Bijvoe, J, Stiekema WJ (1992) **Biosafety of kanamycin-resistant transgenic plants.** Transgenic Res 1: 239–249
12. Trieu-Cuot P, Arthur M, Courvalin P (1987) **Origin, evolution and dissemination of antibiotic resistance genes.** Microbial Sciences 4: 263–266
13. Davies JE (1991) **Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes.** In: Lorian V (Hrsg) Antibiotics in laboratory medicine. Williams and Wilkins, Baltimore, 3. Aufl. S 691–713
14. Simon GW, Stille W (1989) **Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis.** Schattauer, Stuttgart, New York, 8. Aufl.
15. Berg DE (1989) **Transposon Tn5**. In: Berg DE, Howe MM (Hrsg) Mobile DNA. American Society for Microbiology, Washington, D.C. S 185–210
16. Wendt-Potthoff K, Smalla K, Backhaus H, Landsmann J (1992) **Kanamycin-resistente Mikroorganismen ubiquitär in landwirtschaftlich genutzen Böden nachgewiesen**. Nachrichtenbl Deutsch Pflanzenschutzd 44:101–104
17. Smalla K, van Overbeck LS, Pukall R, van Elsas JD (1993) **Prevalence of nptII and Tn5 in kanamycin resistant bacteria from different environments.** FEMS Microbiol Ecol 13: 47–58
18. Gritz L, Davies J (1983) **Plasmid-encoded hygromycin B resistance: the sequence of hygromycin B phosphotransferase gene and its expression in Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae.** Gene 25: 179–188
19. Courvalin P (1994) **Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria.** Antimicrob Agents Chemother 18: 1447–1451
20. Kidwell MG (1993) **Lateral transfer in natural populations of eukaryotes.** Annu Rev Genet 27: 235–256
21. Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD (1998) **Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria – a rare event?** FEMS Microbiol Rev 22: 79–103
22. **Stellungnahme der ZKBS zum Ampicillin-resistenz-Gen in gentechnisch verändertem Mais**. (1997) Robert Koch-Institut, S 1–3
23. Schlüter K, Futterer J, Potrykus I (1995) **„Horizontal" gene transfer from a transgenic potato line to a bacterial pathogen (Erwinia chrysanthemi) occurs, if at all, at an extremely low frequency.** Biotechnol 13: 1094–1100
24. Yoder J, Gouldsbrough AP (1994) **Transformation systems for generating marker-free transgenic plants.** Biotechnol 12: 263–267
25. Ebinuma H, Sugita K, Matsunaga E, Yamakado M (1997) **Selection of marker-free transgenic plants using the isopentenyl transferase gene.** Proc Nat Acad Sci USA 94: 2117–2121
26. Joersbo M, Okkels FT (1997) **A novel principle for selection of transgenic plant cells: Positive selection.** Plant Cell Reports 16: 219–221

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 58–61 © Springer-Verlag 1999

J. Wallmann • Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Antibakterielle Chemotherapie unter dem Aspekt der Antibiotikaresistenz

Zusammenfassung

Die Antibiotikaresistenz von bakteriellen Infektionserregern ist ein weltweites Problem und betrifft sowohl Industriestaaten als auch die Länder der Dritten Welt. Aus der Durchsicht der in den vergangenen Jahren veröffentlichten Resistenzstatistiken geht hervor, daß mit einer antibiotikabedingten Resistenzzunahme bei bakteriellen Erregern auch weiterhin zu rechnen ist. Die Festlegung auf exakte Zahlenwerte (Prozentsätze) existierender Einfach- und/oder Mehrfachresistenzen gegenüber den für die Humanmedizin in Deutschland zugelassenen Antibiotika erscheint derzeit mit Unsicherheiten behaftet, da vor allem auch bezüglich der Epidemiologie der Resistenzentwicklung und -ausbreitung sowie der geographischen Verteilung der Resistenzen (Resistenzmuster) dringender Forschungsbedarf besteht.
Jeder Einsatz von Antibiotika hat die Konsequenz, daß das Risiko einer Resistenzselektion erhöht wird. Präventive Maßnahmen wie z. B. wirkungsvolle Konzepte der Verhinderung der Ausbreitung pathogener Bakterien und damit resistenter Erreger könnten zu einer Reduktion der Antibiotikaanwendung führen.
Die Implementierung von Richtlinien zur Bewertung bedeutender Antibiotikaindikationen sowie valide Chemotherapiestrategien könnten einen Beitrag zur Optimierung des Antibiotikaeinsatzes leisten. Grundsätzlich kann aber nur der restriktive und verantwortungsvolle Einsatz der vorhandenen antimikrobiell wirksamen Substanzen einem „Resistenzkollaps" wirkungsvoll entgegenwirken. Jede überflüssige und ungezielte oder nicht zu Ende geführte Antibiotikatherapie begünstigt eine Resistenzselektion und kann den Gen-Pool mit Antibiotikaresistenzen bei Infektionserregern vergrößern.

Entstehung von Antibiotikaresistenzen

Die Resistenz bakterieller Krankheitserreger gegenüber Antibiotika ist ein Problem von zunehmender Bedeutung, dies belegen aktuelle Zahlen aus den Resistenzstatistiken. Aktuelle Untersuchungen zeigen, daß häufig bei mehr als 30% aller Krankenhauspatienten Antibiotika eingesetzt werden. Mit einem Kostenanteil am gesamten Apothekenetat von nicht selten mehr als 20 bis 30% gehören Antibiotika in der Klinik zu den meist verwendeten Arzneimitteln. Diese Zahlen weisen schon auf den enormen Selektionsdruck hin, der durch Antibiotikatherapien auf bakterielle Infektionserreger heutzutage im Krankenhaus ausgeübt wird [1–3]. Insbesondere Mitte der sechziger und Anfang der neunziger Jahre schien sich durch den zunehmenden Einsatz von antimikrobiellen Chemotherapeutika in der Human- und Veterinärmedizin ein weltweiter Trend zu wachsender Resistenzentwicklung, zur Zunahme des Auftretens von Resistenzen und zur Ausbreitung der Resistenzen unter bakteriellen Infektionserregern abzuzeichnen. In den siebziger Jahren wurden weltweit Mehrfachresistenzen bei *S. aureus* und verschiedenen gram-negativen Bakterien bei Krankenhausinfektionen beschrieben [4–6]. Auch der Mangel an neuen antimikrobiellen Substanzen mit verändertem molekularem Wirkungsmechanismus bezüglich der bakteriostatischen oder bakteriziden Aktivität – die Einführung der letzten neuen Antibiotikaklasse, die gegenüber potentiell resistenten Bakterienstämmen wirksam sind, erfolgte in Deutschland in den siebziger Jahren [7] – läßt befürchten, daß sich die Problematik therapie- und vor allem multiresistenter Infektionserreger kurz- bis mittelfristig mit den bisherigen chemotherapeutischen Therapiemodalitäten nicht lösen läßt.

Der bereits zu Beginn sowie am Ende der achtziger Jahre von Wissenschaftlern befürchtete Therapienotstand bei bakteriellen Infektionen wurde damals durch die Einführung der Cephalosporine der 3. Generation und der Chinolone sowie der Carbapeneme aus der aktuellen Diskussion verdrängt.

Dr. Jürgen Wallmann
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Seestraße 10, D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 58–61 © Springer-Verlag 1999

J. Wallmann

Use of antimicrobial agents with respect to antimicrobial-drug resistance

Summary

The resistance of bacterial organisms to antimicrobial agents is a worldwide problem. The published results of recent epidemiological investigations into resistance show that a significant increase in microbial resistance to antibiotics is to be expected. There is an urgent need for epidemiological investigations into the development and spread of resistance as well as for examination of the geographical distribution of resistance („resistance pattern") in order to obtain exact figures (percentages) of prevalent single or multiple resistance mechanisms in Germany. In principal any use of antibiotics may result in an increased risk for selection of resistance. Preventive measures such as effective concepts for the containment of pathogenic bacterial organisms to prevent the spread of resistant strains will in all likelihood lead to a reduction of the use of antimicrobial drugs. Consequently this will reduce selective pressure exerted on microorganisms by antibiotics.
Guidelines, e.g. defining indications and valid therapy strategies in the field of chemotherapy with antimicrobial agents, could be a contribution to optimized use of antibiotic drugs. But only a restrictive and responsible use of antimicrobial agents can avoid a potential 'resistance collaps'. Every unnecessary, unspecific or prematurely cancelled therapy promotes selection of resistance and can enhance the pool of resistant genes to antimicrobial agents in pathogenic microorganisms.

Die Resistenzsituation bei den verschiedenen Wirksubstanzen einer Antibiotikaklasse im Sinne einer beidseitigen oder einseitigen Kreuzresistenz wird aber in der Regel durch die Einführung neuerer Substanzen einer Antibiotikaklasse (z.B. Neueinführung der Fluorchinolone in der Klasse der Chinolone) wegen ähnlicher chemischer Struktur und gleichem Wirkprinzip dieser Substanzen nicht grundsätzlich geändert. Das Auftreten und die Verbreitung multiresistenter Eigenschaften der bakteriellen Infektionserreger wird in den letzten Jahren insbesondere bei *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, mehrfach- und gegen Oxacillin resistente *S. aureus*, *Enterobacter-*, *Citrobacter-*, *Serratia*-Species, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Koagulase-negativen Staphylokokken beobachtet.

Diese Resistenzentstehung gegen möglicherweise alle gegenwärtig zugelassenen antibakteriellen Wirksubstanzen kann bei den Bakterien sowohl durch Mutationen als auch durch den Erwerb von Resistenzgenen verursacht werden [8]. Betroffen sind dabei aber nicht nur die für Mensch und Tier pathogenen bakteriellen Infektionserreger, sondern entsprechend auch apathogene, ubiquitär vorkommende Bakterienspezies, die möglicherweise einen „pool" genetisch determinierter Resistenzen aufweisen und diese Resistenzgene durch horizontalen Resistenzgentransfer an pathogene Bakterienarten weitergeben.

Die Verbreitung von Resistenzgenen ist nicht die einzige potentielle Gefahr ungezielter Antibiotikaanwendung. Gleichzeitig mit Resistenzgenen werden auch Gene in Bakterienspezies selektiert, die das Bakterium befähigen, Resistenzgene mit anderen Bakterien möglichst effizient – auch aus anderen Bakterienarten – auszutauschen bzw. aufzunehmen. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, daß auch Bakterien mit sogenannten „Mutatorgenen" (Bakterienstämme mit besonders hohen Muatationsraten und dadurch erhöhter Anpassungsfähigkeit auch an bisher noch nicht eingesetzte Antibiotika) durch den Selektionsdruck häufiger Antibiotikaverwendung begünstigt werden [9]. Die derzeit zur Verwendung bei Mensch und Tier geeigneten antimikrobiell wirksamen Substanzen ermöglichen aktuell noch weitestgehend die Kontrolle der meisten bakteriellen Infektionen. Jeder Einsatz von Antibiotika hat jedoch die Konsequenz, daß das Risiko einer Resistenzselektion erhöht wird.

„Die Risikofaktoren, die eine Resistenzselektion begünstigen, sind u. a. ungezielter Antibiotika-Einsatz, Art des Wirkstoffs, Dosishöhe und Expositionsdauer."

Das Risiko der Konfrontation des Menschen mit resistenten Erregern von landwirtschaftlichen Nutztieren durch Selektion resistenter Keime bei therapierten Tieren kann sich einerseits auf dem Wege kontaminierter Lebensmittel tierischer Herkunft und durch Resistenzselektion in der humanen Darmflora durch antimikrobielle Rückstände ergeben. Andererseits ist die Übertragung resistenter Keime bei behandelten Nutz- und Heimtieren auf den Menschen durch direkten Tierkontakt, Austausch von Resistenzgenen mit humanpathogenen Keimen sowie durch Kolonisation mit resistenten Keimen und Ausscheidung resistenter Keime aus dem Darm der Tiere möglich. Diese Übertragungsmöglichkeiten sind prinzipiell nachgewiesen, jedoch ist bisher das Ausmaß der stattfindenen Übertragungen nicht quantifiziert worden [10].

Hierbei kann jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, daß beim Menschen durch die ständige Aufnahme von Bakterien mit möglicherweise übertragbarer Resistenz aus dem Bereich der Tierproduktion die Wahrscheinlichkeit für die weitere Übertragung von Resistenzeigenschaften erhöht wird [11].

Begünstigende Faktoren der Resistenzentwicklung und -ausbreitung

Eine Globalisierung, u. a. durch stetig zunehmende Fernreisen oder länderübergreifende Geschäftsverbindungen, führen auch zu einer Globalisierung des bakteriellen Ökosystems mit weitreichenden Konsequenzen wie z. B. umfangreichen Interaktionen zwischen ambulanter Praxis vs. Hospitaleinrichtungen sowie zwischen Mensch und Tier [12]. Zudem gehört die unsachgemäße Verwendung von antimikrobiell wirksamen Substanzen zu den häufigsten Therapiefehlern [1].

„Die unsachgemäße Verwendung von antimikrobiell wirksamen Substanzen gehört zu den häufigsten Therapiefehlern."

Studien aus Kanada zeigen beispielsweise, daß ca. 50% aller antibiotischen Verordnungen (26 Millionen/Jahr) medizinisch nicht gerechtfertigt sind [13]. Der Mißbrauch bzw. der falsche Einsatz erfolgen vor allem bei fieberbedingten Erkrankungen in der Annahme, daß die Erkrankung auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen ist. Generell sollte gelten, daß ohne den Nachweis des bakteriellen ursächlichen Agens möglichst keine antibakterielle Therapie eingeleitet wird. Klinische Befunde, vor allem aber bakteriologische Untersuchungsergebnisse sollten zuvor die Verdachtsdiagnose bestätigen und auf ein wirksames Antibiotikum hinweisen [1].

Der falsche Einsatz von Antibiotika zeigt sich häufig auch durch die Wahl eines nicht wirksamen Antibiotikums insbesondere bei Infektionen mit polymikrobieller Ätiologie/multikausaler Genese und orientiert sich damit nicht an den sachgemäßen Infektionsparametern. Ein inadäquates Therapieregime (eine nicht der Infektion entsprechende Darreichungsform, eine nicht ausreichend hohe Dosierung, eine unsachgemäße Kombination von Wirkstoffen, die Nichtbeachtung des Dosierungsintervalls und der Therapiedauer) sowie der vorschnelle Einsatz von Antibiotika bei Virusinfektionen sind als weitere Negativfaktoren bei der Verwendung von Antibiotika zu nennen. Der vorzeitige Abbruch einer wirksamen Therapie und der fehlende Wechsel zu einer anderen antimikrobiell wirksamen Substanz bei Sekundärinfektionen bzw. die Fortführung der Therapie nach Resistenzentwicklung fördern zudem die Resistenzentstehung [1, 3, 9, 14].

Vor allem in chirurgischen Abteilungen werden bis zur Hälfte aller eingesetzten Antibiotika eines Krankenhauses mit dem Ziel verbraucht, möglichen Infektionen vorzubeugen (Prophylaxe) [15]. Der Versuch der Vermeidung chirurgischer Intervention (z. B. Drainage einer lokalen Infektion, Entfernung eines Fremdkörpers, Abszeßspaltung) ist keine Indikation für die Anwendung eines Antibiotikums [2]. Die zunehmende Anzahl von Risikopatienten (Alter, defekte Immunabwehr, zunehmend kompliziertere chirurgische Verfahren, mehr Plastikimplantate, Drogen- und Alkoholmißbrauch etc.) und der damit verbundene vermehrte Einsatz von Antibiotika fördert zudem ebenfalls potentiell eine Resistenzselektion [16]. Eine klare Beschreibung des Stellenwerts einzelner Antibiotika für die Therapie und Kontrolle bakterieller Infektionskrankheiten bietet die wissenschaftliche Grundlage für die Bekämpfung von Resistenzentwicklung und -ausbreitung.

Präventionsstrategien zur Vermeidung von Antibiotika-Resistenzen

Empfehlungen und Richtlinien

Zur Vermeidung des unkritischen Einsatzes von Antibiotika ohne mikrobiologische Absicherung sowie zur Durchführung einer effizienten antimikrobiellen Therapie und Minimierung der Gefahr der Resistenzselektion erscheint es wichtig, den aktuell konkreten Stellenwert der einzelnen Antibiotika (Antibiotikagruppen) in einem Konsens von Fachgremien, Arzneimittelherstellern und Zulassungsbehörden bei den verschiedenen bakteriellen Infektionskrankheiten klar zu definieren. Diese durch formale Prozesse zu entwickelnden standardisierten Spezifikationen für die Therapie und Kontrolle von bakteriellen Infektionskrankheiten bieten die beste wissenschaftliche Grundlage für die Bekämpfung der Resistenzentwicklung und -ausbreitung.

Einen Beitrag im Sinne einer Harmonisierung von speziellen Bewertungskriterien antimikrobieller Substanzen in der EU leistet hierzu die Guideline on the Pharmacodynamic Section of the SPC (Summary of Products Characeristics) for Anti-bacterial Medicinal Products, CPMP(Committee for Propriety Medicinal Products)/EWP (Efficacy Working Party)/520/96, Dezember 1997, da sie für die Zulassung antimikrobiell wirksamer Substanzen die Ermittlung aktueller Resistenzdaten durch den Arzneimittelhersteller und ein entsprechende Aktualisierung der Daten in Abständen von fünf Jahren vorsieht.

„Die Forderung nach Vorlage aktueller Resistenzdaten für ein zur Zulassung beantragtes Antibiotikum ist unverzichtbar für eine fundierte Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit."

Zulassungsbehörden

Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Antibiotika durch die Zulassungsbehörde muß sich insbesondere am aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand orientieren. Da bisher nur für einige wenige Infektionskrankheiten Studien zur optimalen Dosierung und Therapiedauer durchgeführt wurden [3], wäre eine intensivere klinische Forschung bezüglich der Dosisfindung, auch bei älteren Antibiotika/Chemotherapeutika, sicherlich wünschenswert. Die Forderung nach Vorlage aktueller Resistenzdaten für ein zur Zulassung beantragtes Antibiotikum unter Berücksichtigung der entsprechenden Indikationen bei Beachtung der jeweils klinisch ursächlichen Keime ist unter den o. g. Aspekten der Resistenzentwicklung und -ausbreitung für eine fundierte Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unverzichtbar. Es sind ausgewogene und repräsentative Ergebnisse u. a. bezüglich therapeutischer Anwendungsbereiche und Schwerpunkte (z. B. ambulanter versus stationärer Resistenzsituation) sowie geographischer Verteilung des Resistenzmusters notwendig. In diesen Studien zur Resistenz der Erreger muß aufgrund der unterschiedlichen Variabilität der Erregerresistenz eine für die Beurteilung der Resistenzsituation ausreichende Anzahl von Erregerstämmen entsprechend aktueller QM (Qualitätsmanagement)-Normen (DIN EN (Europäische Norm) ISO (International Organization for Standardization) 9001 ff.) sowie weiterer Standards (z. B. GLP (Grundsätze der Guten Laborpraxis/Good Laboratory Practice), GCP

(Grundsätze der Guten Klinikpraxis/Good Clinical Practice), DIN, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) geprüft und dokumentiert werden.

Eine Evaluierung insbesondere von Prophylaxe-Indikationen und -Regimen sollte demgemäß in festgelegten Zeitabständen erfolgen, da besonders auch der prophylaktische Einsatz von Antibiotika einen wesentlichen Anteil an der Resistenzselektion der Erreger hat [3].

Pharmakologie der Antibiotika und Wirkstoffauswahl

Jeder Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe muß das pharmakologische Verhalten der Wirksubstanz im Organismus berücksichtigen, um eine effiziente Therapie durch ausreichend hohe und langanhaltende Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort zu gewährleisten. Zu den pharmakodynamischen Kriterien einer antimikrobiellen Substanz zählen das Wirkspektrum, der Wirkungsmechanismus (bakterizid, bakteriostatisch, Angriffsort am/im Bakterium) sowie mögliche Kombinationsregeln unter ausreichender Beachtung negativer Auswirkungen auf den Organismus. Die therapeutisch-pharmakokinetischen Aspekte für die Verwendung eines Antibiotikums ergeben sich u. a. aus der Bioverfügbarkeit, der Verteilung und der relevanten Eliminationskinetik des Wirkstoffes [10].

Die Auswahl geeigneter Antibiotika sollte im ambulanten wie auch stationären Bereich nach der Schwere der Infektion und der Grundkrankheit(en) des Patienten (exakte und kritische Diagnosenstellung) abgestuft definiert werden. Sorgfältig zu berücksichtigen ist dabei die antibakterielle Aktivität der Antibiotika, die Infektionslokalisation, das mögliche Erregerspektrum sowie die konkrete regionale und allgemeine Resistenzsituation. Für eine rationale Antibiotikatherapie sind die Strategie der Sequentialtherapie (parenteral-oral) bzw. der Interventionstherapie (kalkulierte Therapie bei schweren Infektionen, immunsupprimierten oder transplantierten Patienten) sowie Überlegungen zur Deeskalation notwendig. Auch unter Berücksichtigung der realen Gegebenheiten der ambulanten Praxis, daß der Erregernachweis häufig nicht möglich ist, muß die „ungezielte" Therapie als nicht sachgerecht bezeichnet werden [3]. Hier ist zumindest eine „kalkulierte/empirische" Therapie im Sinne von Wahrscheinlichkeitsüberlegungen zum potentiell relevanten Erregerspektrum erforderlich. Eine Deeskalation der Antibiotikatherapie ist vor allem bei Therapiefortführung im Verlauf von Infektionen mit bekannten bakteriellen Erreger indiziert. In zahlreichen Fällen kann bei Besserung der Infektionssymptomatik des Patienten die Fortsetzung der Therapie mit einem Antibiotikum mit engerem Wirkspektrum erfolgen. Hierbei ist das Wirkungsspektrum der antimikrobiellen Substanz auch unter ausreichender Einbeziehung der Virulenz des Erregers (z. B. grampositive Keime: Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken, MRSA) [15] und der entsprechenden Immunkompetenz des Patienten zu berücksichtigen. Konsequenterweise wird bei Therapieversagern ggf. auf andere, potentere Antibiotika eskaliert.

Therapiedosis/-dauer und Darreichungsform

Der rationale Umgang mit antimikrobiell wirksamen Substanzen beinhaltet die Verwendung der vollen therapeutischen Dosis des Antibiotikums über einen der Infektionskrankheit entsprechenden Therapiezeitraum sowie die ausreichende Einhaltung des vorgegebenen Dosierungsintervalls. Dabei sollte sich die Therapiedauer weitestgehend an der klinischen Symptomatik der Infektionserkrankung orientieren, um Langzeittherapien zu vermeiden [1, 10]. Die Rotation der Wirkstoffe muß ausdrücklich auch die Sequentialtherapie mit einschließen, d. h. die orale Folgetherapie muß nicht zwangsläufig mit dem Antibiotikum der parenteralen Therapie erfolgen [3]. „Etablierte" Therapieschemata wie z. B. die Kombination von Wirkstoffen sollten nach Möglichkeit durch einen Wechsel der Antibiotika in geeigneten Zeitabständen modifiziert werden.

Literatur

1. Breithaupt H (1998) **Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Humanmedizin.** Herbst-Symposium Antibiotika und Resistenzproblematik, 15. Oktober 1998, Leipzig
2. Rhône-Poulenc Rorer (Hrsg) (1998) **Antibiotika-Resistenzen: Was ist zu tun?** Hamburg: multi-Med-Version Verlag
3. Vogel F, Stille W, Tauchnitz Ch, Stolpmann R (1996) **Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik.** Chemother J 5: 22–27
4. Kresken M, Wiedemann B (1987) **Die Epidemiologie der Resistenz bei Bakterien und ihre Bedeutung für die Wirksamkeit von Chemotherapeutika.** Fortschr Antibakt Antineoplast Chemother 6: 869–1063
5. Lacey RW (1983) **Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus and in streptococci.** Brit Med Bull 40: 77–83
6. Mc Gowan JE Jr (1991) **Antibiotic resistance in hospital bacteria: current patterns, modes for appearance and spread, and economic impact.** Rev Med Microbiol 2: 161–169
7. Adremont A, Corpet D, Courvalin P (1997) **Antibiotikaresistenz.** Spektrum der Wissensch 6: 50–57
8. Witte W, Klare I, Fock R (1996) **Chemotherapeutikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern und infektiöser Hospitalismus.** Robert Koch-Intitut, InfFo II, pp 1–13
9. Moxon ER, Thaler DS (1997) **Microbial genetics: The tinkerer's evolving tool-box.** Nature 387: 659–662
10. Ungemach FR (1998) **Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Veterinärmedizin, Pharmakologische Aspekte.** 8. Herbst-Symposium Antibiotika und Resistenzproblematik, 15. Oktober 1998, Leipzig
11. Witte W, Klare I (1995) **Glycopeptide-resistant Enterococcus faecium outside hospitals: a commentary.** Microb Drug Res 1: 259–263
12. Swartz MN (1997) **Use of Antimicrobial Agents and Drug Resistance.** New Engl J Med 337: 491–492
13. Williams RJ, Heymann DL (1997) **Containment of antibiotic resistance.** Science 297: 1153–1154
14. **MSD-Manual der Diagnostik und Therapie.** 5. Auflage, München: Urban & Schwarzenberg 1994 (entsprechend „The Merck Manual of Diagnosis und Therapie", 16. Ausgabe)
15. Roach AC, Kernodle DS, Kaiser AB (1990) **Selecting cost-effective antimicrobial prophylaxis in surgery: are we getting what we pay for?** DICP 24 (2): 183–185
16. Halle E (1998) **Antibiotikatherapie von Infektionen durch multiresistente Grampositive Bakterien.** 2. Symposium Infektionsmanagement, 4.–5. September 1998, Robert-Koch-Institut, Charité Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 62–63 © Springer-Verlag 1999

G. Steinheider • Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Neue „Note for Guidance on the Pharmacodynamic Section of the SPC for Anti-Bacterial Medicinal Products, CPMP/EWP/520/96"

Regulatorische Aspekte

Zusammenfassung

Die neue „Note for Guidance" setzt ein gesamteuropäisches Signal, das zumindest bezüglich der Zulassungspraxis neuer Produkte im Geltungsbereich des AMG keine prinzipiell neuen Akzente und Forderungen beinhaltet.
Die neue Forderung nach Aktualisierung etwa alle fünf Jahre ergibt sich gleichfalls aus der Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers zu einer wissenschaftlich angemessenen Betreuung seiner Arzneimittel, insbesondere unter Riskoaspekten.
Diese Forderung ist im eigentlichen Sinne auch nicht neu und korreliert positiv mit einem zunehmend wachsenden gesellschaftlichen Bewußtsein bezüglich der Problematik von Antibiotikaresistenzen.

Im Dezember 1997 ist die o.g. Richtlinie, die „Note of Guidance", in Kraft getreten [1]. Bezüglich der Verwaltungsverfahren im Bereich der antimikrobiellen Therapie ergeben sich somit weitreichende Konsequenzen, die sowohl die pharmazeutischen Unternehmer als auch die hier zuständige regulatorische Behörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), bei der Umsetzung dieser neuen europäischen Richtlinie betreffen. Es soll versucht werden, diese potentiellen Konsequenzen, die naturgemäß letztlich auch die potentiellen Anwender (d.h. die Ärzte) und den potentiellen Verbraucher (den Patienten) tangieren, hier darzustellen. Wegen der erst kurzfristigen Erfahrung mit dieser Richtlinie erscheinen gewisse Extrapolationen auf die Zukunft unvermeidlich.

Durch das Arzneimittelgesetz (AMG) sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) u.a. die folgenden Aufgaben übertragen: Zulassungen von Arzneimitteln gemäß § 21 AMG, Verlängerung der Zulassung nach § 31 AMG sowie Verlängerung der Zulassung nach § 105 AMG (Nachzulassung). Im Rahmen dieser Verwaltungsverfahren hat das BfArM im klinisch-therapeutischen Bereich insbesondere Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der jeweils zur Überprüfung anstehenden Arzneimittel zu kontrollieren.

Bereits seit jeher wurden bei Zulassungsverfahren von Antibiotika/Chemotherapeutika zur antimikrobiellen Therapie nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik ermittelte Daten zur mikrobiellen Empfindlichkeit und Resistenz gefordert. Eine europäische Regelung, die im Rahmen eines sich entwickelnden gesamteuropäischen Arzneimittelmarktes immer dringlicher erschien, war aber trotz zunehmender und teilweise bedrohlicher Resistenzentwicklung nicht in Sicht. Es sei in diesem Zusammenhang beispielhaft nur auf Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken, multiresistente *Enterobacteraceae* und Tuberkuloseerreger sowie auf Penicillin-resistente Pneumokokken verwiesen [2].

Wie sich bereits aus dem ersten Satz der Einleitung ergibt, fordert die o.g. neue „Note for Guidance" – ebenso wie bisher schon in nationalen deutschen Zulassungsverfahren verlangt – spezifisch nur aktuelle, nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik ermittelte Resistenzdaten zu neuen Produkten („Data in the dossier should allow determination of the in vitro antibacterial activity of a new product").

Dr. Gerhard Steinheider
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 62–63 © Springer-Verlag 1999

G. Steinheider

Consequences of the novel „Note for Guidance on the Pharmacodynamic Section of the SPC for Anti-Bacterial Medicinal Products, CPMP/EWP/520/96," regarding regulatory aspects

Summary

The novel note for guidance on the pharmacodynamic section of the SPC for antibacterial medicinal products provides a scientific signal at the European level without comprising new accentuations or demands by the BfArM at least concerning national marketing authorization procedures of new products in the FRG.
In addition the request of the guideline for updating the information on microbial resistance is based on the principal obligation of the pharmaceutical companies for a scientifically appropriate assesment of their products especially regarding risk aspects. In a basic sense this requirement is also not completely new. On the other hand it is positively correlated with a growing social awareness regarding the problems of resistance against antimicrobials.

Weiterhin wird aber auch eine Aktualisierung dieser Daten gemäß der periodischen Verlängerung der Zulassung in regelmäßigen Abständen von fünf Jahren gefordert. („This section – gemeint ist der Abschnitt mit den Resistenzdaten – should be updated (usually at the 5-year periodic update) to furnish clinicians with relevant information on selected microorganisms").

Die Frage der Aktualisierung der Resistenzdaten bei „Altantibiotika" wird also primär explizit nicht angesprochen. Insofern führt bei oberflächlicher Betrachtung das Datum des Erscheinens der o.g. „Note for Guidance" zu einer zeitlichen Zäsur mit zeitlicher Trennung und potentieller inhaltlicher Diskrepanz der Bewertung von „Altantibiotika" (zugelassen vor dem Erscheinungsdatum der o.g. Richtlinie) und „Neuantibiotika". Tatsächlich sind naturgemäß diese „Neuantibiotika" fünf Jahre nach Erstzulassung eines neuen Produktes/einer neuen chemischen Entität bei der ersten fälligen Verlängerung ebenfalls bereits „Altantibiotika". Insofern erscheint eine solche Spaltung des Arzneimittelmarktes, die letztlich auch zu Wettbewerbsverzerrung führen könnte, artifiziell und ist weder sachdienlich noch patienten- oder anwendergerecht. Offenbar besteht die Intention der Richtlinie u.a. darin, den behandelnden Arzt mit relevanter aktueller Information bezüglich des Resistenzgeschehens zu versorgen („...to furnish clinicians with relevant information on selected microorganisms").

Insgesamt ist festzuhalten, daß die neue „EU-Note for Guidance" auf europäischer Ebene den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand bezüglich der Forderungen nach Daten zur mikrobiellen Antibiotikaresistenz widerspiegelt.

„Eine Aufspaltung in Alt- und Neuantibiotika ist für die Interessen von Verbrauchern und Anwendern weder erwünscht noch sachgerecht."

Die neue – nicht rechtsverbindliche – „EU-Note for Guidance" findet ihre rechtliche Untermauerung in den einschlägigen Paragraphen des AMG sowohl bei Neuzulassungen als auch bei der Verlängerung der Zulassung von Antibiotika, die bereits vor Erscheinen dieser Richtlinie eine Zulassung besaßen.

Die folgenden bakteriologisch-technischen Fragen oder epidemologischen Zielsetzungen werden allerdings von der neuen Richtlinie nur ansatzweise berührt oder offensichtlich und möglicherweise bewußt ausgeklammert, um für nationale und regionale Besonderheiten einen angemessenen Spielraum zu lassen:

Angaben zur bakteriologischen Methodik bzgl. Gewinnung der geforderten Resistenzdaten

Methodische Fragen werden in der Richtlinie nicht angesprochen. Grundsätzlich bestehen hier aber keine Probleme. Validierte Methoden sind gemäß dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik einzusetzen. Es sind entsprechend dem gegenwärtigen wissenschaftlichen und technisch-methodischen Anforderungen MHK-Werte und deren Häufigkeitsverteilung mit genormten Methoden (z.B. DIN oder NCCLS-Normen) zu ermitteln.

Interpretation der ermittelten MHK-Werte auf der Basis von Grenzwerten (breakpoints)

Obwohl die Richtlinie die Angabe von Grenzwerten vorsieht, bleibt ungeklärt, ob und welche nationalen europäischen Grenzwerte (z. B. nach DIN) angewendet werden sollen, oder, ob wegen der möglicherweise breiteren internationalen Akzeptanz die amerikanischen NCCLS-Grenzwerte Verwendung finden sollten.

Epidemiologische Angaben zur Resistenz

Prozentuale Angaben zur Resistenzquote unter Einbeziehung der europäischen Bandbreite (range) werden für erforderlich gehalten und zwar immer dann, wenn bedeutende Probleme einer erworbenen Resistenz und/oder Unterschiede in der Prävalenz von Resistenzen in der EU vorhanden sind. Hier ist anzumerken, daß die Angabe einer pauschalen prozentualen EU-Bandbreite zu Resistenzquoten eventuell der speziellen Resistenzsituation bestimmter europäischer Länder oder Regionen nicht ausreichend Rechnung trägt und somit ggf. regionale und nationale Besonderheiten auf diesem Gebiet in der SPC stärker zu berücksichtigen sind.

Literatur

1. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) **Note for guidance on the pharmacodynamic section of the SPC for antibacterial medicinal products (CPMP/EWP/520/96).** EMEA, the European agency for the evaluation of medicinal products, London 18. June 1997, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E 14 4 HB, UK
2. Gold HS, Moellering RC (1996) **Antimicrobial drug resistance.** New Engl J Med 335: 1445–1453

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 64–68 © Springer-Verlag 1999

V. Öppling • Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Einsatz bakterieller Impfstoffe beim Menschen

Ein Beitrag zur Verminderung der Anwendung von Antibiotika

Das Auftreten von Bakterien, die resistent gegen antibakteriell wirkende Substanzen wie Antibiotika und Chemotherapeutika sind, ist ein seit der Entdeckung der ersten Antibiotika bekanntes Phänomen.
Im „World Health Report 1998" der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird den Antibiotika ein bedeutender Anteil des Erfolges zugewiesen, der innerhalb der letzten 50 Jahre im Kampf gegen mikrobiell bedingte Infektionskrankheiten erzielt wurde. Gleichzeitig wird jedoch auf die enormen Probleme mit den sich ausbreitenden Resistenzen hingewiesen, wobei *Mycobacterium tuberculosis* und *Streptokokkus pneumoniae* in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden.
Nach Ansicht der WHO muß den Impfstoffen künftig bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten mehr Bedeutung zukommen [1].

Der Entwicklung neuer Impfstoffe, die – sofern gut wirksam und breit angewendet – durchaus dazu führen, daß antimikrobiell wirkende Substanzen bei der Bekämpfung bestimmter Infektionskrankheiten kaum noch erforderlich sind, wird international ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Entwicklung neuer antibakterieller Substanzen mit vielleicht auch völlig neuen Wirkprinzipien wie z. B. „Beeinträchtigung der Virulenz" statt „Antibiosis" [2] wird allerdings auch in Zukunft ihre Bedeutung beibehalten.

Obwohl in diesem Bericht nicht näher behandelt, soll hier trotzdem kurz auf die Bedeutung der Verwendung von Impfstoffen in der Veterinärmedizin auch im Hinblick auf die zunehmenden Antibiotikaresistenzen bei humanmedizinisch relevanten Bakterien eingegangen werden. Bestimmte Veterinärimpfstoffe leisten einen Beitrag zur Verhinderung der Übertragung von Zoonose-Erregern (z.B. Rotlauf beim Schwein, Salmonellen bei Huhn und Rind) vom Tier auf den Menschen. Daß nicht die Gesundheit der Tiere selbst, sondern die Produktion mikrobiologisch unbedenklicher Nahrungsmittel bei der Verwendung von Veterinärimpfstoffen gelegentlich im Vordergrund steht, mag folgendes Beispiel erläutern.

Salmonellen-Impfstoffe beim Geflügel (*S. typhimurium* und *S. enteritidis*) haben keine positive Auswirkung auf die Gesundheit der Impflinge, da diese Salmonellenspezies für Hühner nicht bzw. nur sehr schwach pathogen sind. Die Impfstoffe dienen ausschließlich der Sanierung bzw. Verminderung der Keimbelastung in den Herden. Dies ist ein Beispiel für Impfstoffe gegen humanpathogene Erreger, die allerdings nicht beim Menschen, sondern bei einem der Lebensmittelgewinnung dienenden Tier eingesetzt werden. Dies ist sicherlich eine Strategie, über die es sich nachzudenken lohnt, zumindest für die Bekämpfung von mit Nahrungsmitteln tierischer Herkunft übertragenen Zoonose-Erregern.

Im folgenden wird über einige bakterielle Impfstoffe aus der Humanmedizin berichtet. Hierfür wurden exemplarisch Impfstoffe ausgewählt, die gegen Infektionserreger gerichtet sind, bei denen besonders häufig über Probleme mit Resistenzen gegen antimikrobiell wirkende Substanzen berichtet wurde. Einleitend der Tenor, unter welchem die Impfstoffe im nachfolgenden ausführlicher beschrieben werden sollen.

Dr. Volker Öppling
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,
D-63225 Langen

Mit den erst zu Beginn der neunziger Jahre eingeführten **Haemophilus-influenzae-b-Konjugatimpfstoffen** wurden bereits beachtliche Erfolge erzielt.

Die **Pneumokokken-Impfstoffe** sind „der Hoffnungsträger" in dem hier bearbeiteten Kontext. Zum einen könnten die bereits zur Verfügung stehenden Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe bei breiterer Anwendung einen erheblichen Anteil der invasiven Pneumokokken-Infektion insbesondere bei älteren Menschen verhindern. Zum anderen wurde kürzlich mit der Auswertung einer großen klinischen Studie mit einem neuartigen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Polysaccharid nicht mehr frei, sondern an einen Proteinträger gekoppelt) ein neues Kapitel in der Bekämpfung invasiver Pneumokokken-Infektionen und vielleicht auch der akuten Otitis media sowie der Pneumonie bei Kleinkindern aufgeschlagen.

Die **Tuberkulose-Impfstoffe** sind hier als ein noch nicht allzu erfolgreiches Kapitel der Impfstoffgeschichte aufgeführt.

Schließlich soll noch ein Ausblick auf die innerhalb der nächsten Jahre zu erwartenden Neuentwicklungen im Bereich der bakteriellen Impfstoffe gegeben werden.

Haemophilus influenzae b

Haemophilus influenzae Typ b (Hib) verursacht schwere invasive Erkrankungen wie Meninigitis, Bakteriämie, Epiglottitis, septische Arthritis, Pneumonie, Perikarditis und Osteomyelitis, wobei die Meningitis mit mehr als der Hälfte aller invasiven Erkrankungen die weitaus größte Bedeutung hat. Die meisten Erkrankungen treten innerhalb der ersten fünf, vornehmlich jedoch innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf.

Antikörper gegen das Kapselpolysaccharid des Erregers (PRP) schützen vor der Erkrankung. Kinder unter zwei Jahren bilden kaum Antikörper gegen dieses Polysaccharid, sofern es in der im Erreger vorkommenden Form geimpft wird. Erst durch Kopplung des Polysaccharids an ein Trägerprotein gelingt es, auch bei Kindern unter zwei Jahren eine ausreichende Immunantwort gegen das PRP zu induzieren. 1989 wurde der erste Hib-Konjugatimpfstoff in Deutschland zugelassen.

In der Zeit vor der Zulassung dieser Impfstoffe wurde, z.B. in den USA, über eine von 1976 mit 4,5% bis 1984 mit 23,3% zunehmende Resistenz gegenüber dem damals häufig eingesetzten Ampicillin berichtet [3]. Aus Spanien wurde über Resistenzen gegen Ampicillin, Chloramphenicol und Tetrazykline in Größenordnungen zwischen 50 bis 63% berichtet [4]. Heute werden zur Behandlung der Infektion üblicherweise Cephalosporine der dritten Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon) eingesetzt.

In einer Studie, in der in den Jahren 1992 bis 1995 in Deutschland isolierte Hib-Stämme untersucht wurden, konnte bei 10% der Isolate die Bildung von Betalaktamase nachgewiesen werden [5]. Cephalosporine der dritten Generation zeichnen sich allerdings durch eine relativ hohe „Betalaktamase-Festigkeit" aus.

„Eine hohe Durchimpfungsrate mit Hib-Konjugatimpfstoffen macht den Einsatz von Antibiotika gegen invasive Hib-Erkrankungen überflüssig."

Seit Einführung der Hib-Konjugatimpfstoffe Anfang 1990 und der Empfehlung der Impfung für Kleinkinder durch die STIKO 1993 ist in den neuen Bundesländern und Berlin mit 98 Fällen im Jahr 1991, 20 Fällen 1993 und fünf Fällen 1997 ein deutlicher Rückgang der gemeldeten Hib-Meningitiden zu verzeichnen. Die Durchimpfungsrate lag in Deutschland 1994 bei ca. 87% [6]. Die Mehrzahl der gemeldeten Meningitiden tritt bei unvollständig oder nicht geimpften Kindern auf [5]. In Kalifornien wurde über einen Rückgang aller invasiven Haemophilus-influenzae-Infektionen (Serotypen a, b, c, d, e, f und nicht typisierbare) um 99% von 1990 (Einführung der Konjugatimpfstoffe) bis 1996 bei Kindern unter fünf Jahren berichtet. Eine hohe Durchimpfungsrate mit Hib-Konjugatimpfstoffen macht den Einsatz von Antibiotika gegen invasive Hib-Erkrankungen überflüssig.

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Derzeit sind mehr als 90 Serotypen von Pneumokokken bekannt, die sich hinsichtlich der serologischen Eigenschaften ihrer Kapselpolysaccharide unterscheiden. Durch Pneumokokken hervorgerufene Erkrankungen sind vor allem Pneumonie, Bakteriämie, Meningitis, Otitis media und Sinusitis. Die Erkrankungen treten vorwiegend bei älteren Personen (über 60–65 Jahre) und bei Kindern unter fünf Jahren auf. Geht man in Deutschland von einer Inzidenz von 10,8 invasiven Pneumokokkokken-Erkrankungen von 100 000 Kindern unter fünf Jahren (ca. 4 Mio.) aus, dann entspricht dies jährlich ca. 430 schweren Erkrankungen, wovon etwas mehr als ein Drittel (4,3/100 000) auf die Meningitis entfallen, die in ca. 25% der Fälle letal verläuft [7, 8]. In den Vereinigten Staaten wird jährlich mit 7 bis 12 Millionen Arztbesuchen aufgrund von durch Pneumokokken verursachter akuter Otitis media bei Kindern unter vier Jahren gerechnet [9].

Unter Zuhilfenahme der für Deutschland zur Verfügung stehenden demographischen Daten (ca. 12,5 Mio. Einwohner älter als 65 Jahre) und den für die USA, Israel und Dänemark publizierten Inzidenzen bei Personen über 65 Jahre (55/100 000) ist in Deutschland mit knapp 7000 invasiven Pneumokokkeninfektionen in dieser Altersgruppe zu rechnen (Mortalität ca. 30%). Hinzu kommen mehr als 100 000 Pneumonien mit einer Mortalität von ca. 5% ebenfalls bei Personen über 65 Jahren [9, 10].

Für *S. pneumoniae* wird weltweit über zunehmende Resistenzen, insbesondere gegen Penicillin berichtet [11–13]. Die weltweite Verbreitung einiger weniger multiresistenter Klone wurde beschrieben [14]. In einer israelischen Studie wurden 58% Penicillin-resistente, 69% gegen mindestens eine antimikrobiell wirkende Substanzklasse (β-Laktam, Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol, Tetrazyklin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol) resistente und 15% multiresistente (gegen mehr als drei Substanzen) bei den von Mai 1994 bis Februar 1998 gesammelten Stämmen

registriert [15]. Für Deutschland sieht die Resistenzlage bei *S. pneumoniae* anhand von Daten aus dem nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen für das erste Halbjahr 1997 mit Ausnahme des Erythromycin, gegen welches 13,2% der untersuchten Stämme resistent waren, günstig aus. Gegen Penicillin, Cefotaxim, und Chloramphenicol wurden keine Resistenzen nachgewiesen [7].

Durch Serumübertragung konnte bereits in den 30er Jahren gezeigt werden, daß die humorale Immunität eine wichtige Rolle für die Genesung nach einer Pneumokokken-Infektion spielt [16].

„Die humorale Immunität spielt eine wichtige Rolle für die Genesung nach einer Pneumokokken-Infektion."

Gegen das jeweilige, serotypspezifische Kapselpolysaccharid gerichtete Antikörper spielen bei der humoralen Immunität eine besondere Rolle. Sie sind in der Lage, das Komplementsystem zu aktivieren [17].

Pneumokokken-Impfstoffe, die Polysaccharide von 23 Serotypen enthalten, sind bereits seit 1984 in Deutschland zugelassen. Diese 23 Serotypen rufen ca. 85–90% aller invasiven Pneumokokken-Infektionen hervor [9]. Zahlreiche klinische Studien belegen die präventive Wirksamkeit dieser Impfstoffe gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen. Es werden Schutzraten zwischen 56 und 81% angegeben [9]. Bei zwei Studien wird insbesondere die zu geringe Fallzahl dafür verantwortlich gemacht, daß kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den geimpften Personen und den Kontrollpersonen festgestellt werden konnte [18, 19]. Die Wirksamkeit der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe gegen nicht bakteriämische Pneumonien aller Altersgruppen sowie Infektionen der oberen Atemwege und die akute Otitis media bei Kindern konnte in klinischen Studien nie eindeutig belegt werden [9].

1996 wurden in Deutschland lediglich 35 von 10 000 Einwohnern geimpft [10], seit März 1998 wird jedoch die Impfung aller Personen über 60 Jahre von der STIKO empfohlen [20].

In der Fachliteratur ist zweifelsfrei belegt, daß durch einen breiteren Einsatz der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe bei Personen über 60 Jahren ein erheblicher Anteil der invasiven Pneumokokken-Infektionen verhindert werden könnte. Eine breitere Anwendung bei Kindern erscheint jedoch derzeit fraglich. Reine Polysaccharide, wie sie in den zugelassenen Pneumokokken-Impfstoffen enthalten sind, induzieren bei Kindern innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine nur unzureichende Immunantwort und finden deshalb in dieser stark gefährdeten Altersgruppe keine Anwendung. Durch kovalente Kopplung des Polysaccharids an einen Proteinträger kann jedoch auch bei Kleinkindern eine gute Immunantwort gegen Kapselpolysaccharide induziert werden.

Im August 1998 wurde eine kontrollierte Doppelblindstudie mit einem 7-valenten Konjugatimpfstoff ausgewertet, an der insgesamt 37 000 Kinder in Kalifornien teilgenommen hatten. Sie ergab eine Schutzrate von 100% (95% CI: 81,4–100%) hinsichtlich invasiver Infektionen mit den im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen [21]. Die sieben verwendeten Polysaccharidserotypen decken 68% der in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren isolierten Serotypen ab. Weitere, in klinischen Prüfungen befindliche 9- bzw. 11-valente Konjugatimpfstoffe würden in Deutschland sogar 80% der Isolate erfassen [7]. In dieser und anderen klinischen Studien [22] wird zudem die Wirksamkeit der Konjugatimpfstoffe bezüglich weiterer klinischer Endpunkte (akute Otitis media, Pneumonien) bei Kindern untersucht. Diese Erkrankungen haben bei Kindern eine enorme Bedeutung auch bezüglich der Verordnung von Antibiotika.

„Innerhalb der nächsten Jahre ist mit der Zulassung der ersten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe zu rechnen."

Der derzeitige Stand der Entwicklung bei den Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen läßt erkennen, daß – sofern auch deren Unschädlichkeit ausreichend belegt ist – innerhalb der nächsten Jahre mit der Zulassung der ersten Produkte gerechnet werden kann. Nimmt man, extrem konservativ gerechnet, lediglich eine Inzidenz der Pneumokokken-Meningitiden bei Kindern von 4,3/100 000 (Mortalität 25%) [7, 8] an und geht davon aus, daß 68% der auftretenden Stämme mit einem 7-valenten Konjugatimpfstoff erfaßt würden [7], dann könnten jährlich durch Einsatz eines solchen Konjugatimpfstoffes ca. 20–30 durch Pneumokokken verursachte Meningitiden mit Todesfolge in Deutschland verhindert werden. Da in diesem Beispiel andere invasive Erkrankungen noch nicht berücksichtigt sind, liegt die errechnete Zahl mit Sicherheit weit unterhalb des tatsächlichen Nutzens, den diese Impfstoffe in nächster Zukunft erbringen können.

Obwohl für Deutschland derzeit nicht allzu dramatisch, stellt die Resistenzsitutation bei den Pneumokokken weltweit ein enormes Problem dar. In einer Studie in Israel konnte gezeigt werden, daß 88–89% der bei akuter Otitis media bei Kindern isolierten, multiresistenten Stämme durch die in 7- und 9-valenten Konjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen erfaßt würden [15]. Die höchsten Resistenzraten werden für Serotypen berichtet, die sowohl in den 23-valenten Polysaccharid- als auch den Konjugatimpfstoffen enthalten sind [23, 24]. Obwohl die Entscheidung über die Zusammensetzung der Impfstoffe sicherlich im wesentlichen nach der vorherrschenden epidemiologischen Situation getroffen wurde, ist sie insgesamt auch als relativ günstig im Hinblick auf die derzeitige Resistenzsituation zu bewerten.

Sollten Pneumokokken-Impfstoffe in Zukunft vermehrt eingesetzt werden, wird sich der Selektionsdruck auf die in den Impfstoffen enthaltenen Serotypen erhöhen. In diesem Zusammenhang wurde die Befürchtung geäußert, daß die Bakterien durch horizontalen Gentransfer einen Shift zu weniger immunogenen Serotypvarianten oder gar an-

Tabelle 1
In der Entwicklung fortgeschrittene bakterielle Impfstoffe, die innerhalb der nächsten fünf Jahre zur Marktreife gelangen könnten

Kinder	Jugendliche und Erwachsene	Alte Menschen	Reisende
• Meningokokken A/C-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff	• Diphterie/Tetanus/azelluläre Pertussis Boosterimmunisierung	• Streptococcus pneumoniae Konjugatimpfstoff	• Enterotoxischer E. coli (ETEC)-Impfstoff (oral)
• Meningokokken B-Impfstoff	• Lyme disease (Borreliose)		• Shigellen-Impfstoff
• Streptococcus pneumoniae-Konjugatimpfstoffe (7-,9-,11-valent)			• Campylobacter-Impfstoff (oral)
• Enterotoxischer E. coli (ETEC)-Impfstoff (oral)			

Modifiziert nach Clemens R., Auf welche Impfungen müssen wir uns vorbereiten? Workshop „Impfen im nächsten Jahrtausend" Frankfurt, 9. September 1998.

deren Serotypen vornehmen könnten und daß hierdurch insbesondere die resistenten Stämme dem Immunsystem entkommen könnten [25]. Die Entwicklung der Resistenzlage sollte künftig daher auch unter diesem Aspekt genau beobachtet werden.

Tuberkulose

Häufiger auftretende Mehrfachresistenzen bei *M. tuberculosis* sind nach Angaben der WHO neben der HIV-assoziierten Tuberkulose die wichtigste Ursache für die Zunahme dieser Erkrankung, an der weltweit 1997 etwa 2,9 Mio. Menschen starben [1]. Man schätzt, daß derzeit ca. 5 Mio. Menschen bereits mit mehrfachresistenten Erregern infiziert sind [26]. Die Tuberkulose hat vor allem eine große Bedeutung in den Entwicklungsländern.

In Deutschland waren 1997 knapp 11 000 Erkrankungsfälle gemeldet, wobei gegenüber dem Vorjahr mit 11 814 Fällen ein leichter Rückgang zu verzeichnen war. Multiresistenzen (Isoniazid und Rifampicin) wurden 1996 bei 1,3% der in Deutschland isolierten Stämme nachgewiesen [27]. Im nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel wurde von 1993 bis 1997 ein kontinuierlicher Anstieg der resistenten *M. tuberculosis*-Stämme von 5,9 auf 11,5% beobachtet [28]. In Deutschland sind Lebendimpfstoffe, die Bacillus Calmette-Guerin (BCG) enthalten, verfügbar.

Ein *M. bovis*-Stamm, von dem alle BCG-Impfstoffe abstammen, wurde im Institut Pasteur in Paris durch fortlaufende Passage entwickelt und bereits 1921 erstmals beim Menschen eingesetzt.

Die klinische Wirksamkeit der BCG-Impfstoffe, insbesondere hinsichtlich der Prävention der Lungentuberkulose bei Jugendlichen und Erwachsenen, konnte nie eindeutig belegt werden. Im Gegensatz hierzu wurde für die Anwendung bei Kindern unter 15 Jahren über eine Wirksamkeit von 52–100% für die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Meningitis sowie 2–80% für die Lungentuberkulose berichtet. Wegen der Konzeption dieser Studien (nicht randomisierte Auswahl von Impflingen) sollten diese Zahlen jedoch kritisch betrachtet werden [29, 30].

Nach der BCG-Impfung ist bei 1–10% der Impflinge mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen, die z. B. auch lokale Ulzerationen, Lymphadenitis und Lupus erythematodes umfassen. Ein aus Sicht der Seuchenbekämpfung klarer Nachteil der BCG-Impfstoffe ist der Umstand, daß Geimpfte im Tuberkulin-Hauttest von natürlich Infizierten nicht unterschieden werden können.

„Die BCG-Impfung wird in Deutschland seit März 1998 nicht mehr von der STIKO empfohlen."

Aufgrund der relativ günstigen epidemiologischen Situation, der nicht sicher belegbaren Wirksamkeit der BCG-Impfung und der nicht selten schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, wird die Impfung seit März 1998 in Deutschland nicht mehr von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen.

In den Vereinigten Staaten ist die Impfung nur für Kinder, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind und für Personen, die sich in Regionen mit dauerhaft hohem Infektionsdruck aufhalten, empfohlen. Im Rahmen ihres Expanded Programme on Immunization (EPI) empfiehlt die WHO in Ländern mit sehr hoher Inzidenz eine einmalige Impfung direkt bei oder kurz nach der Geburt.

Die Behandlung mit antimikrobiell wirkenden Substanzen hat im Rahmen der Bekämpfung der Tuberkulose derzeit einen sehr hohen Stellenwert. Die Entwicklung eines neuen, besser verträglichen und besser wirksamen Impfstoffes ist leider nicht absehbar.

Neue bakterielle Impfstoffe

Jeder neue, gut verträgliche und gut wirksame bakterielle Impfstoff stellt unabhängig von der jeweiligen Resistenzsituation eine Bereicherung des Behandlungs- (Vorbeuge-)spektrums dar und wird beim Vorliegen entsprechender Voraussetzungen wie z. B. Fehlen gut wirksamer Antibiotika, hohe Resistenz gegen verfügbare Antibiotika, günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis oder bei ähnlichem Risiko günstigeres Kosten-Nutzen-Verhältnis, auch Anwendung finden.

In Tabelle 1 ist ein Ausblick auf die bakteriellen Impfstoffe gegeben, bei denen die Entwicklungsarbeiten so weit fortgeschritten sind, daß innerhalb der nächsten fünf Jahre mit marktreifen Produkten gerechnet werden könnte. Bezüglich des Lyme-Borreliose-Impfstoffes sollte angemerkt werden, daß bereits in Kürze mit einer Zulassung in den Vereinigten Staaten zu rechnen ist. Die epidemiologische Situation in Europa ist durch das Vorkommen mehrerer bedeutsamer Borellia-burgdorferi-Subtypen jedoch deutlich komplizierter und daher völlig verschieden von der Situation in Nordamerika. Da die Resistenzsituation ein stets dynamischer Prozeß ist, wurde im Zusammenhang mit den aufgeführten Neuentwicklungen auf eine Beschreibung der derzeitigen Resistenzlage verzichtet.

Literatur

1. World Health Report 1998 (WHO, Genf)
2. Christ W (1998) **Entwicklungen und Trends auf dem Gebiet der Antibiotika – Gibt es neue Wirkprinzipien?** Bundesgesundhbl 41: 111–116
3. Georges P (1987) **Treatment and prevention of Haemophilus influenzae type b meningitis.** Pediatr Infect Dis 6: 787–790
4. Campos J, Garcia -Tornel S, Sanfeliu I (1984) **Susceptibility studies of multiple resistant Haemophilus influenzae isolated from pediatric patients and contacts.** Antimicrob Agents Chemother 25: 706–709
5. von Kries R, Heinrich B, Böhm O, Windfuhr A, Helwig H (1997) **Systemische Haemophilus influenzae-Erkrankungen in Deutschland: 1992–1995.** Monatsschr Kinderheilkd 145: 136–143
6. Kirschner W, Koch J (1995) **Durchimpfungs grade und Impfverhalten bei Kindern in West- und Ostdeutschland im Jahr 1994.** Robert Koch-Institut (Hrsg) InfFo IV, pp 10–16
7. Siedler S, von Kries R, Lütticken R, Reinert RR (1998) **Nation-wide Study on Systemic Pneumoccocal Infections among children in Germany 1997.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, S 52
8. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Bakterielle Meningitis in Deutschland 1997.** Epidemiologisches Bulletin 12/98, pp 79–81
9. **Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** MMWR 1997; 46: No. RR-8, 1–24
10. Fedson DS (1997) **Clinical Practice and Public Policy For Pneumococcal Vaccination: The Case for Germany.** Presented at the Paul-Ehrlich-Institut, 6. Februar 1997 Langen, Germany
12. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF (1996) **The continued emergence of drug-resistant Streptococcus pneumonieae in the United States: an update from the Center for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System.** J Infect Dis 174: 986–993
13. **Defining the Public Health Impact of Drug-Resistant Streptococcus pmeumoniae: Report of a Working Group.** MMWR 1996; 45: No. RR-5, 1–20
14. Klugman KP (1998) **Antimicrobial Resistance.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, pp 13

14a. Klugmann KP (1990) **Pneumococcal resistance to antibiotics.** Clin Microbiol Rev 3: 171–196

15. Dagan R, Givon N, Sjkolnik L, Yagupsky P, Fraser D (1998) **Coverage by 7, 9 and 11 valent Pneumococcal Conjugate Vaccines (Pnc-V) of Otitis Media (OM) Pathogens in Israel.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 27
16. Finland M (1979) **Pneumonia and Pneumococcal Infections with special reference to pneumococcal pneumonia.** Am Rev Respir Dis 120: 481–502
17. Brown EJ, Hosea SW, Hammer CH (1982) **A quantitative analysis of the interactions of antiprneumococcal antibody and complement in experimental pneumococcal bacteriaemia.** J Clin Invest 69: 85–98
18. Forester HL, Jahnigen DW, LaForce FM (1987) **Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population.** Am J Med 83: 425–430
19. Ortquist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, Lindblad I, Sundelof B, Kalin M (1998) **Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people.** Lancet 351: 399–403
20. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Stand: März 1998.** Epidemiologisches Bulletin 15/98, (http://www.rki.de)
21. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Fireman B (1998) **Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37 000 Infants and Children: Results of the Northern California Kaiser Permanente Trial.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 18
22. Eskola J, Kilpi T, Lankinene K, Haapakoski J, Eerola M, Takala A, Kayhty H (1998) **Finnish Trial of Two Pneumococcal conjugate Vaccines Against Acute Otitis Media.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 20
23. Edwards KM, White S, Wandling G, Palmer P, Cullay B, Decker MD (1998) **High Rates of Nasopharyngeal Colonization with Resistant Pneumococci in Infants Attending A Private Pediatric Practice.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, 28
24. Ungureanu V, Pana M, Gheorghe M, Vrinceanu G (1998) **Study of the Sensitivity to Antimicrobial Drugs of Some Streptococcus Pneummaoniae Strains isolated from Different Pathological States.** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 51
25. Hermans PWM, Sluijter M, de Groot R (1998) **Frequent Horizontal Transfer of Pneumococcal Capsular Genes: A Threat fo Conjugate Vaccine Strategies?** Kongreßband, Pneumoccocal Vaccines for the World 1998 Conference, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 73
26. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Kampf gegen die Tuberkulose notwendiger denn je.** Epidemiologisches Bulletin 12/98, p 81
27. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Tuberkulose-Situation in Deutschland 1997.** Epidemiologisches Bulletin 16/98, pp 113–114
28. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Zur Arzneimittelresistenz von M. tuberculosis in Deutschland.** Epidemiologisches Bulletin 36/98, p 256
29. ACIP (1988) **Use of BCG Vaccines in the Control of Tuberculosis: A Joint Statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculsosis.** MMWR 37: 663–664, 669–675
30. **The role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States**. MMWR July 1996

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 69–75 © Springer-Verlag 1999

Für Sie gelesen: Internationale Fachliteratur

Resistenzentwicklung führt zu einem Anstieg der Malaria-bedingten Sterblichkeit

Die weltweite Zunahme von Malariastämmen, die gegen die gebräuchlichsten Anti-Malaria-Medikamente resistent sind, hat in den betroffenen Regionen einen Wiederanstieg der Malaria-bedingten Sterblichkeit zur Folge. Am Beispiel der Entwicklung der Sterblichkeit in drei Regionen des westafrikanischen Senegals über den Zeitraum der vergangenen elf Jahre, während derer sich in diesen Regionen die Resistenz gegen Chloroquin ausbreitete, konnten Trape et al. [1] nachweisen, daß parallel zur Resistenzausbreitung die Malaria-bedingte Sterblichkeit je nach Region um das zwei- bis achtfache zunahm.

Dies bedeutet, daß es dringend notwendig ist, wirksamere, aber meist auch teurere Medikamente zur Malariabehandlung einzusetzen und vor allem diese Medikamente auch dort zur Verfügung zu halten, wo sie am dringendsten benötigt werden – in den ländlichen Regionen Afrikas.

Trape JF, Pison G, Preziosi MP et al. (1998) **Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.** C R Acad Sci Paris Serie III 321:689–697

Gesundheit der Europäer verschlechtert sich

In der ersten Hälfte der neunziger Jahre ist die mittlere Lebenserwartung in Europa erstmals seit Ende des zweiten Weltkrieges gesunken (von 73,1 Jahre 1991 auf 73,3 Jahre 1995). Diese Entwicklung ist in erster Linie auf die Situation in Osteuropa zurückzuführen, wo zum einen das Wiederauftauchen und die Ausbreitung von Infektionskrankheiten wie Malaria, Diphtherie, Tuberkulose und HIV/AIDS, zum anderen lebensstilbedingte Erkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislaufkrankheiten, Alkohol- und Nikotin-assozierte Gesundheitsstörungen die Lebenserwartung deutlich verschlechtern. Diese Entwicklung wird begleitet und weiter verschärft durch die Auflösung der sozialen Netze, Armut, Obdachlosigkeit, Umweltzerstörung und eine Verschlechterung der gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dies hat zur Folge, daß ein Kind, welches heute in den GUS-Staaten geboren wird, eine um elf Jahre niedrigere Lebenserwartung hat als ein Kind, welches in einem der EU-Länder geboren wird.

WHO: **Health in Europe 1997.** www.who.int/

Resistenzentwicklung bei Meningokokken

Neisseria meningitidis ist der häufigste bakterielle Erreger einer Hirnhautentzündung. Mehrere hundert Erkrankungen werden jährlich in Deutschland registriert, meist bei Kindern und Jugendlichen bzw. bei jungen Erwachsenen. Die Erkrankung führt nicht selten zum Tode. Die antibiotische Therapie erfolgt meist mit Penizillin, Cephalosporin oder Chloramphenicol. Während Chloramphenicol in den Industriestaaten vorwiegend als „second-line-Medikament" für den Fall von Penicillin-Unverträglichkeit zurückgehalten wird, gilt es in Entwicklungsländern aufgrund der einfachen (i.m.) Verabreichung und der relativ niedrigen Kosten als Standardtherapie.

Französische Wissenschaftler berichteten vor kurzem, daß sie bei Meningitis-Patienten aus Vietnam und Frankreich in den letzten Jahren wiederholt *N. meningitidis*-Stämme vom Typ B isoliert haben, die eine Resistenz gegen Chloramphenicol aufwiesen. Hochgradige Resistenzen gegen Chloramphenicol beruhen in der Regel auf dem Vorhandensein eines Enzyms, der Chloramphenicol-Acelytransferase. Das Gen für dieses Enzym liegt oft in Form eines mobilen genetischen Elements, z.B. eines Transposons vor, welches eine rasche Ausbreitung dieser Resistenzeigenschaft ermöglicht.

Die praktischen Konsequenzen dieser Resistenzentwicklung sind vorerst noch nicht dramatisch. In den Industriestaaten wird Chloramphenicol ohnehin selten eingesetzt und in Entwicklungsländern besteht die Möglichkeit, auf ebenfalls nicht exorbitant teure Penizilline auszuweichen.

Derweil wird weltweit an neuen und wirksamen Impfstoffen gegen *N. meningitidis* geforscht. In den Niederlanden und England wurden in den vergangenen drei Jahren Studien mit einem von holländischen Wissenschaftlern entwickelten neuen Impfstoff durchgeführt, deren Ergebnisse bisher durchaus ermutigend sind. Der Impfstoff basiert auf Proteinen der äußeren Bakterienmembran, dem sog. PorA-Protein. Sechs der verbreitetsten Varianten dieses Proteins sind in dem multivalenten Impfstoff enthalten, der nach den vorläufigen ersten Ergebnissen gut verträglich und immunogen ist. Die Forscher hoffen, mit der Impfung einen 70–80%igen Schutz vor Meningokokken-Meningitiden der Gruppen B und C erreichen zu können. Eine große Phase-III-Wirksamkeitsstudie befindet sich derzeit in Vorbereitung.

Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, Riou J-Y, Courvalin P (1998) **High-level chloramphenicol resistance in Neisseria meningitidis.** N Eng J Med 339: 868–874

Meningitis B vaccine looks promising. (1998) [News] BMJ 317: 770

Virulenz und Antibiotikaresistenz

In den vergangenen Jahren wird eine alarmierende Zunahme von Antibiotikaresistenzen bei vielen Bakterien registriert. Eine der Strategien, diesen Trend umzukehren, besteht in einem verminderten Einsatz von Antibiotika. Somit soll der Selektionsdruck, der in Gegenwart der Antibiotika im Patienten oder in der Umwelt ausgeübt wird, verringert werden. Dahinter steckt die Vorstellung, daß Resistenzmutationen mit einem Verlust an Fitness einhergehen und der Wegfall des Selektionsdrucks den nichtresistenten Bakterien einen Wachstumsvorteil verschafft und somit die resistenten Stämme wieder verdrängt. Diese Strategie kann jedoch nur dann aufgehen, wenn die resistenten, weniger fitten Bakterien nicht weitere „kompensatorische" Mutationen akkumulieren, die ihre Fitness unter Beibehaltung der Resistenzmutationen wiederherstellen und damit die resistenten Bakterienpopulationen stabilisieren.

Schwedische Wissenschaftler beschäftigten sich am Beispiel von *Salmonella typhimurium* mit dem Zusammenhang zwischen Fitness und Resistenz. Es zeigte sich, daß sechs der sieben untersuchten resistenten Mutanten tatsächlich weniger virulent waren als der Wild-Typ. Eine resistente Mutante wies jedoch auch in einem antibiotikafreien Ambiente den Wild-Typ-Bakterien vergleichbare Wachstumseigenschaften auf. Dieser Typ von Resistenzmutation „ohne Kosten" für die Fitness kann durchaus zu stabilen Populationen resistenter Bakterien auch in Abwesenheit von Antibiotika führen.

Ein weiteres Problem könnte daraus erwachsen, daß auch die weniger fitten resistenten Varianten innerhalb weniger Vermehrungszyklen weitere „kompensatorische Mutationen" entwickeln, die ihre Fitness wieder verbessern, ohne notwendigerweise mit dem Verlust der Resistenzmutationen einherzugehen.

Es gibt zwar gute Beispiele dafür, daß mit einem zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz auch die Häufigkeit der Resistenz zurückgeht, aber diese Untersuchung zeigt, daß man sich nicht darauf verlassen kann, daß eine einmal eingetretene Resistenzentwicklung ohne weiteres reversibel ist.

Björkman J, Hughes D, Anderson DI (1998) **Virulence of antibiotic-resistant Salmonella typhimurium.** Proc Natl Acad Sci USA 95: 3949–3953

Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie

Konsequenzen für Public Health

Im Rennen zwischen Resistenzentwicklung und Entwicklung neuer Medikamente für die antiretrovirale Therapie bei HIV-Infektionen ist das Virus derzeit noch eine gute Länge voraus. Zwar stehen zur antiretroviralen Therapie inzwischen annähernd 15 Präparate zur Verfügung, diese verteilen sich jedoch auf drei Wirkklassen, und innerhalb der Wirkklassen herrscht ein mehr oder weniger großes Maß an Kreuzresistenz.

Am schlechtesten geklärt sind die Mechanismen der Kreuzresistenz bei den sogenannten Nukleosidanaloga (Zidovudin, Stavudin, Didanosin, Zalcitabin und Lamivudin). Zwar gibt es zwischen einigen dieser Substanzen durch gleiche Resistenzmuster erklärbare Kreuzresistenzen, aber nicht das ganze Ausmaß des Wirkungsverlustes bei bereits vortherapierten Patienten läßt sich auf diese bisher bekannten Resistenzmutationen zurückführen.

Ein Grund dafür könnte sein, daß noch nicht alle relevanten Punktmutationen identifiziert sind. Eine vor kurzem beschriebene Multidrug-Resistenzvermittelnde Insertionsmutation liegt zwar im Bereich des Reverse Transkriptase-Gens, welches bei der Suche nach Resistenzmutationen untersucht wird. Die häufig verwendeten genotypischen Nachweisverfahren entdecken jedoch aus technisch bedingten Gründen nur Basenaustausche, nicht aber Insertionen und Deletionen. Ein anderer Grund könnte die Entwicklung einer aus der Chemotherapie von malignen Erkrankungen bekannten Resistenz der menschlichen Zelle gegen die Wirkung der Medikamente sein.

Bei den beiden anderen Wirkklassen, den Protease-Inhibitoren und den sog. nicht-nukleosidischen RT-Hemmern, scheinen nach bisherigen Kenntnissen die Resistenzmutationen, welche zu Konformationsänderungen der entsprechenden Enzyme und damit zu einer Änderung der Inhibitorbindung führen, so weitgehend innerhalb der jeweiligen Wirkgruppe zu überlappen,

daß sie den klinischen Wirkungsverlust bei Vorbehandelten plausibel erklären.

Monotherapie antiretroviraler Medikamente

Antiretrovirale Medikamente in Monotherapie einzusetzen, war mangels Kombinationsmöglichkeiten und wegen noch ausstehender Erfahrungen mit Kombinationen viele Jahre lang durchaus üblich. Mittlerweile gilt dies als verpönt: Monotherapie ist geradezu das Rezept für eine schnelle Resistenzentwicklung. Die Kombinationstherapie gegen HIV soll nicht nur klinisch und immunologisch stabilisieren und verbessern, sondern sie soll auch die Resistenzentwicklung durch möglichst vollständige Unterbrechung der Virusreplikation verhindern. Dazu wird bei den heute verfügbaren Substanzen eine Kombination von drei oder mehr Medikamenten benötigt. Unter Berücksichtigung von Kreuzresistenzen ermöglicht das verfügbare Medikamentenarsenal daher bei radikalem Therapiewechsel auf eine völlig neue Kombination im klinischen Alltag etwa zwei, höchstens drei erfolgversprechende Therapieversuche.

Virologisches Therapieversagen (d.h. deutlich meßbare Virusreplikation unter gleichzeitiger antiretroviraler Therapie), welches derzeit als wichtigster Trigger für einen Therapiewechsel gilt, entwickeln unter heutigen Behandlungsstrategien innerhalb eines Jahres bis zu 50% derjenigen, die primär mit Kombinationstherapien behandelt werden. Bei vorbehandelten Patienten, zumal bei suboptimaler Therapieumstellung, werden die Erfolgsraten noch schlechter. Unter diesen Bedingungen gelingt es bei einem erheblichen Teil der therapierten Patienten nicht, die HIV-Infektion zu einer langfristig kontrollierten Erkrankung zu machen. Das Voranschreiten der Infektion wird lediglich unterbrochen, wobei die Dauer der Unterbrechung noch unbestimmt ist.

Übertragbarkeit resistenter Viren

Abgesehen von der limitierten Wirksamkeitsdauer ist unter Public-Health-Aspekten vor allem auch die Frage der Übertragbarkeit resistenter oder multiresistenter Viren von Interesse, da sie Auswirkungen nicht nur auf den Behandlungsverlauf im individuellen Fall, sondern auf allgemeine Behandlungsstrategien überhaupt hat.

Über Übertragungen von Viren mit Resistenzmutationen gegen eine oder mehrere antiretrovirale Substanzen wurde mehrfach berichtet. Systematische Untersuchungen bei noch unbehandelten und relativ frisch infizierten Personen finden primär resistente Virusvarianten bei – regional unterschiedlich – zwischen 5 und 10% der Untersuchten mit im Zeitverlauf deutlich zunehmendem Trend.

Ob die Übertragungswege einen Einfluß auf die Effizienz der Resistenzübertragung haben, ist unklar. Eine Studie in Spanien, wo i.v.-Drogengebrauch das bedeutendste Infektionsrisiko ist, verzeichnet eine Zunahme von primären Resistenzmutationen bei frisch Infizierten von 0% auf über 40% im Zeitraum von 1989 bis 1996. Der sexuelle Übertragungsweg könnte dagegen einen Selektionsmechanismus gegen die Übertragung resistenter Virusstämme darstellen: Medikamentenresistenzen in der Plasmapopulation von HIV finden sich nicht unbedingt auch in der Viruspopulation der genitalen Schleimhäute und Sekrete, die ein anderes Viruskompartiment repräsentiert.

Wie schnell die im Verlauf der vergangenen zwei bis drei Jahre herausselektierten multiresistenten HI-Viren zu zirkulieren beginnen, läßt sich angesichts der Kürze der Zeit noch nicht beurteilen und bedarf der weiteren Beobachtung. Neben der Anzahl der antiretroviral Therapierten und der Erfolgsrate der Therapie beeinflußt auch die Wirksamkeit der HIV-Primärprävention die Geschwindigkeit, mit der Resistenzen sich ausbreiten werden. Bislang ist Resistenzentwicklung gegen antiretrovirale Therapien eine auf die reichen Industriestaaten beschränkte Entwicklung.

Zumindest in einigen von AIDS betroffenen Schwellenländern wächst jedoch der Druck in Richtung Verfügbarmachung antiretroviraler Therapien. Aus Kostengründen ist eine Nachahmung der hierzulande vorherrschenden Strategie der Resistenzverzögerung durch Verstärkung der Therapiewirksamkeit für viele dieser Länder problematisch. Die Ausweitung des Anteils der HIV-Infizierten, die in den „Genuß" antiretroviraler Therapien gelangen, dürfte daher weltweit gesehen zu einer Beschleunigung der Resistenzentwicklung und -ausbreitung führen, sofern nicht andere Strategien entwickelt werden, um die Resistenzentwicklung zu bremsen.

Unter Public-Health-Gesichtspunkten muß eine Strategie zum sinnvollen Umgang mit antiretroviraler Therapeutika folgende Elemente beinhalten:

- Verbesserung des Wirksamkeitsgrades antiretroviraler Therapien durch Ermöglichung und Verbesserung von Patientencompliance und möglichst optimale Therapiegestaltung durch den behandelnden Arzt
- Entwicklung von Behandlungsstrategien, die bei größtmöglicher klinischer Wirksamkeit das kleinstmögliche Risiko für eine Resistenzentwicklung bergen
- Entwicklung neuer Medikamente mit möglichst geringer Kreuzresistenz, höherer Wirksamkeit, weniger Nebenwirkungen und patientenfreundlicheren Einnahmebedingungen
- Keine Vernachlässigung der Primärprävention

Wainberg MA, Friedland G (1998) **Public Health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance.** JAMA 279: 1977–1983

Genaustausch zwischen Bakterien

Nicht nur auf Antibiotika-Resistenzgene beschränkt

Die Möglichkeit des Transfers von Antibiotika-Resistenzgenen von einer Bakterienspezies zu einer anderen ist bereits hinlänglich bekannt. Die Entschlüsselung und Sequenzierung einer stetig wachsenden Zahl von Bakteriengenomen zeigt, daß dieser Genaustausch keineswegs auf Resistenzgene beschränkt ist, sondern ein viel allgemeineres Phänomen darstellt.

Am Beispiel des Choleraerregers *Vibrio cholerae* gelang vor kurzem einem französisch/kanadischen Wissenschaftlerteam der Nachweis, daß Vibrionen einen Mechanismus zur Weitergabe und zum Erwerb fremder Gene besitzen, ein sog. Integron. Mit dessen Hilfe haben sie möglicherweise eine ganze Reihe von Genen anderer Bakterien erworben, die z.B. für Adhäsionsproteine und Toxine kodieren. Indizien dafür sind charakteristische, sich wiederholende DNA-Sequenzen, die typisch für ein Integron sind. Die Wissenschaftler konnten experimentell belegen, daß ein als Integron von *V. cholerae* verdächtiges Gen tatsächlich von einem anderen Bakterium, *E. coli*, aufgenommen und verwendet werden konnte. Integrons ließen sich auch in mehr als hundert Jahre alten *Vibrio*-Isolaten nachweisen. Dies belegt, daß der Genaustauschmechanismus schon vor dem Einsatz von Antibiotika existierte.

Es ist gut möglich, daß neben *V. cholerae* auch andere Bakterien über einen derartigen Genaustauschmechanismus verfügen: So enthält beispielsweise der humanpathogene *E. coli*-Stamm 0:157 im Vergleich zu *E. coli*-Laborstämmen zusätzlich etwa 1 Million Basenpaare extra. Diese „Extra-DNA" kodiert für eine Reihe von Genen, die bemerkenswert große Ähnlichkeit mit Toxin-Genen von *Yersinia pestis*, dem Pesterreger, zeigen. Die bisher entdeckten Integrons könnten also nur die Spitze eines Eisbergs darstellen.

Research News (1998) **Versatile gene uptake system found in Cholera bacterium.** Science 280: 521–522

Kosteneffektivität der Rotavirus-Impfung

Im Rahmen einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit der tetravalenten Rotavirus-Impfung bei Kleinkindern führten Takala et al. eine Kosten-Nutzen-Analyse durch. Berücksichtigt wurden die Kosten für Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, Produktivitätsverluste aufgrund der notwendigen Betreuung erkrankter Kinder durch die Eltern sowie die Impfkosten ohne die unmittelbaren Kosten für den Impfstoff. Der Arbeitsausfall bei den Eltern schlug in dieser Untersuchung nur unwesentlich zu Buche, da die meisten Erkrankungsfälle in die Zeit des Erziehungsurlaubs (in Finnland neun Monate nach der Geburt) fielen. Unter den Bedingungen des finnischen Gesundheitssystems und bei einer Nachbeobachtungsdauer von einem Jahr wurden durch die Rotavirus-Impfung Kosteneinsparungen von knapp 20 US $ pro Kind erzielt (der Preis des Impfstoffes ist dabei nicht berücksichtigt). Wenn man davon ausgeht, daß der Schutzeffekt der Impfung länger als ein Jahr anhält, dürfte die Kosten-Nutzen-Rechnung sogar noch günstiger ausfallen.

Takala AK, Koskenniemi E, Joensuu J, Mäkelä M, Vesikari T (1998) **Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine.** Clin Inf Dis 27: 272–282

Neuer Ansatz zur Behandlung von Staphylococcus aureus-Infektionen

Zu den Bakterien, bei denen die Resistenzentwicklung das Arsenal therapeutischer Möglichkeiten gefährlich hat schrumpfen lassen, gehört *Staphylococcus aureus*. Neue Behandlungsansätze, v.a. zur Therapie der durch *S. aureus* bedingten lebensbedrohlichen Komplikationen wie Lungenentzündungen, Endokarditis, Sepsis und das toxische Schock-Syndrom sind daher dringend erforderlich.

Einen innovativen und hoffentlich das Problem der Resistenzentwicklung umgehenden Ansatz eröffnen die Untersuchungen von Balaban et al. Diese basieren auf der Idee, ein bakterielles Protein zu blockieren, welches für die Disseminierung einer zunächst lokalen *S. aureus*-Infektion den Startschuß liefert. Das Protein trägt den Nahmen RAP (RNAIII-aktivierendes Protein) und wird kontinuierlich von den Bakterien sezerniert. Wenn die RAP-Konzentration einen kritischen Schwellenwert überschreitet, wird ein regulatorisches Molekül namens RNAIII aktiviert. Dieses wiederum aktiviert toxinproduzierende Gene und induziert weitere pathogene bakterielle Proteine.

Durch Antikörper gegen RAP oder RAP-inhibierende Peptide (RIP) kann im Tiermodell die Häufigkeit und Schwere von *S.aureus*-Infektionen deutlich reduziert werden. Der Ansatz, etwa durch eine Impfung mit RAP oder durch eine Therapie mit RIP die Virulenz des Erregers zu verringern, unterscheidet sich von der üblichen Antibiotikatherapie dadurch, daß nicht das Wachstum des Erregers unterdrückt wird, sondern daß die Signalübertragung, die zur Toxinproduktion führt, unterbrochen wird.

Selbstinduzierte Virulenzfaktoren spielen nicht nur bei *S. aureus*-Infektionen eine wichtige Rolle, sondern auch bei mehreren anderen Bakterien wie z.B. *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* oder *Pseudomonas aeruginosa*. Falls sich die Strategie einer RAP-Hemmung zur Bekämpfung von *Staph. aureus*-Infektionen als wirksam erweisen sollte, könnte dies zu einem der so dringend benötigten neuen Ansätze zur Behandlung von Infektionserregern führen.

Balaban N, Goldkorn T, Nhan RT et al (1998) **Autoinducer of virulence as a target for vaccine and therapy against Staphylococcus aureus.** Science 280: 438–440

Resistenzproblematik in der Tuberkulosetherapie

Mitte 1998 erschien der Bericht einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der WHO und der „International Union against Tuberculosis and Lung Disease" zur weltweiten Resistenzsituation bei Tuberkulostatika [1]. Die nach vergleichbaren Kriterien erhobenen und gesammelten Informationen aus 35 Ländern zeigen, daß Resistenzentwicklung gegen Tuberkulostatika ein weltweites, in einigen Regionen bereits bedrohliches Problem darstellt. Untersucht wurde, in welchem Umfang bisher unbehandelte oder früher bereits tuberkulostatisch behandelte Tb-Patienten Resistenzen gegenüber den vier „first-line-Therapeutika" Isoniazid (INH), Streptomycin, Rifampicin und Ethambutol aufweisen.

Resistenz gegen mindestens eine der vier Substanzen lag im Mittel bei 9,9% der Patienten vor (2–41%), Multidrug-Resistenz (definiert als Resistenz gegen mindestens INH+Rifampicin) bei 1,4% – diese Zahlen gelten allerdings nur für erstmals behandelte Patienten, beschreiben also das Ausmaß primärer Resistenz. Von den bereits früher tuberkulostatisch behandelten Patienten weisen demgegenüber im Mittel bereits 36% eine Resistenz gegen mindestens ein Medikament, 13% sogar eine Multidrug-Resistenz auf (0–54%).

Resistenzaufkommen in verschiedenen Ländern

Besonders hohe Raten von Multidrug-Resistenzen werden in der Dominikanischen Republik, den Staaten der ehemaligen Sowjetunion und einigen asiatischen Ländern (z.B. Indien, Thailand, Vietnam) beobachtet. Relativ niedrig ist das Ausmaß der Multidrug-Resistenz in Afrika, was aber u.a. damit zusammenhängt, daß Rifampicin (MDR-Definition: INH+Rifampicin-Resistenz) in vielen afrikanischen Ländern bislang gar nicht routinemäßig zur Tb-Behandlung eingesetzt wurde. Dort, wo es verfügbar ist, gehen auch die Resistenzraten in die Höhe. Hohe MDR-Raten werden v.a. in Ländern registriert, in denen die Tuberkulose-Überwachung und -Kontrolle schlecht funktioniert. In einigen Ländern kommt hinzu, daß die erforderlichen Medikamente nicht oder nicht kontinuierlich vorhanden sind, daß Medikamente falsch verschrieben oder dosiert werden (z.B. in Indien) und daß größere Populationen existieren, in denen sich die Tb auf Grund räumlicher Enge, schlechter Ernährung und unzureichender Diagnostik und Therapie rasch ausbreitet (Gefängnisse in den GUS-Staaten).

Auch Länder mit vorbildlichen Tb-Kontrollprogrammen bleiben von dem weltweiten Trend zur Zunahme von Resistenzen nicht verschont, durch Migration werden resistente Erreger auch in diese Länder importiert und erhalten die Gelegenheit, sich dort weiter auszubreiten.

Strategien gegen Resistenzentwicklungen

Als Strategie zur Vermeidung und Zurückdrängung der Resistenzentwicklung gegen Tuberkulostatika setzt die WHO auf „directly observed therapy" (DOT), die direkte Beobachtung der korrekten Medikamenteneinnahme durch medizinisches/paramedizinisches Personal.

DOT-Programme sollen einer unregelmäßigen oder zu kurzen Medikamenteneinahme begegnen, die das Risiko einer Resistenzentwicklung erhöht. Andere Ursachen dieser Resistenzentwicklung wie falsche oder unzureichende Medikamentenverschreibung durch Ärzte oder mangelnde Verfügbarkeit von Medikamenten werden dadurch natürlich nicht behoben. Ein Problem bei DOT-Programmen kann außerdem dadurch entstehen, daß Patienten medizinische Hilfe erst verspätet suchen, um „Zwangsmaßnahmen" wie DOT oder die Einweisung in Kliniken zu vermeiden. Anhand einer Modellrechnung untersuchten amerikanische Wissenschaftler, welchen Einfluß eine unterschiedliche Akzeptanz von Behandlungsstrategien auf die Wirksamkeit von Tuberkulosekontrollprogrammen haben kann [2]. Die Analyse zeigt, daß es einen erheblichen Unterschied macht, ob DOT die primäre Behandlungsstrategie oder eine zweite Option im Falle des Scheiterns einer in Eigenverantwortung des Patienten durchgeführten Behandlung darstellt.

Primäre und sekundäre Behandlung

Vergleicht man die Wirksamkeit von Tuberkulose-Behandlungsstrategien, so wäre ein primäres DOT-Programm mit 67%iger Erfolgsrate bereits weniger wirksam als eine Tuberkulosebehandlung in Eigenverantwortung, die von einem Anteil von 60% der Patienten erfolgreich abgeschlossen wird, wenn 4% der Patienten in einem primären DOT-Programm später weitere medizinische Hilfe aufsuchen würde als bei einer eigenverantworteten Therapie. Bei einer 95%igen Erfolgsrate von DOT würde ein Anteil von 10% verspäteter Behandlung zu einer Verschlechterung der Situation im Vergleich zu einer primär eigenverantworteten Behandlung führen.

Die Durchführung einer (sekundären) DOT bei Patienten, bei denen eine eigenverantwortliche Behandlung bereits einmal gescheitert ist, wird im Vergleich mit der Wiederholung einer nicht überwachten Behandlung hingegen bereits effektiver, wenn dabei weniger als ein Drittel der Patienten abgeschreckt wird. Besteht bei Patienten, bei denen auch eine DOT nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte, die Alternative in einer Wiederholung der DOT oder der Zwangseinweisung in eine Tuberkuloseklinik, so kann die Zwangseinweisung die weniger erfolgversprechende Strategie darstellen, wenn mehr als 1–18% (je nachdem, ob die DOT-Erfolgsrate bei 67 oder 95% liegt) der Patienten dadurch abgeschreckt werden, überhaupt medizinische Hilfe aufzusuchen.

Diese Analyse weist darauf hin, daß DOT-Programme nicht automatisch zu einer wirksameren Tb-Kontrolle führen, sondern daß deren Wirksamkeit in erheblichem Umfang auch von der Akzeptanz solcher Behandlungsstrategien durch die Patienten abhängt. In der Tat zeigt eine kürzlich publizierte vergleichende randomisierte Studie aus Südafrika [3] keinen signifikanten Unter-

schied zwischen direkt beobachteter und eigenverantwortlicher Therapie (jeweils in ca. 60% erfolgreiche Behandlung). Bei Patienten, die sich einer wiederholten Behandlung unterziehen mußten, war sogar die Erfolgsrate der in Eigenverantwortung durchgeführten Therapie deutlich größer (74%) als die der direkt beobachteten Therapie (42%).

Diese erste randomisierte Studie, die die Wirksamkeit zweier Tb-Behandlungsstrategien direkt vergleicht, zeigt keinen Vorteil der beobachteten Medikamenteneinnahme. Die Studienleiter vermuten, daß positive Effekte der direkten Beobachtung durch negative Effekte wieder aufgehoben werden. Diese negativen Effekte bestehen nach ihrer Meinung in der Entmündigung der Patienten, die ihre Eigenverantwortung reduziert und in der Interaktion zwischen medizinischem Personal und Patient den Kontrollaspekt betont und nicht den Hilfeaspekt. Sie empfehlen daher, die strategische Ausrichtung auf die DOT zu überdenken und die bei Einsparung der für die Überwachung anfallenden Kosten freiwerdenden Gelder für die Verbesserung der Arbeitsorganisation in den Kliniken und die Intensivierung unterstützender Angebote für die Patienten auszugeben.

Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A et al. (1998) **Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997.** N Eng J Med 338: 1641–1649

Heymann SJ, Sell R, Brewer TF (1998) **The influence of program acceptability on the effectiveness of public health policy: a study of directly observed therapy fort tuberculosis.** Am J Public Health 88: 442–445

Zwarenstein M, Schoemann JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M (1998) **Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis.** Lancet 352: 1340–1343

Abschätzung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen in Folge von BSE bleibt schwierig

Prognosen zur Zahl der noch zu erwartenden CJK-Fälle beim Menschen in Folge des Verzehrs von BSE-infiziertem Rindfleis ch bleiben sehr schwierig, weil entscheidende Parameter wie die Infektiosität unterschiedlicher Gewebe und Organe des Rindes sowie auch die Dauer der Inkubationsperiode nach wie vor unklar sind.

Der Nachweis von krankhaftem Prion-Protein im Blinddarm und in den Rachenmandeln eines drei Jahre später an vCJD (Creutzfeldt-Jakob-Variante, die auf eine Übertragung des BSE-Erregers zurückgeführt wird) verstorbenen englischen Patienten hat zu dem Vorschlag Anlaß gegeben, Blinddarm- und Rachenmandel-Gewebe von allen Appendektomien und Tonsillektomien in England in einem anonymisierten unverknüpfbaren Screening auf krankhaftes Prion-Protein zu untersuchen. Ziel ist es, genauere epidemiologische Vorhersagen treffen zu können.

Jährlich werden in Großbritannien ca. 45 000 Blinddärme und 1000 Rachenmandeln entfernt. Selbst bei solchen nicht gerade kleinen Untersuchungszahlen bleibt die Schwankungsbreite von Schätzungen aber noch erheblich. Wäre z.B. nur in einer von 40 000 Proben krankhaftes Prion-Protein nachweisbar, könnte die Prävalenz einer Infektion mit dem BSE/vCJD-Erreger zwischen 0,6 und 140 Infektionen pro Mio. Einwohner schwanken - falls krankhaftes Prion-Protein während der Inkubationszeit im Appendix nachweisbar wäre. Noch ungenauer wird die Vorhersage, wenn das Prion-Protein nur während der Hälfte der Inkubationszeit nachweisbar ist. Solange weder Spezifität noch Sensitivität der gegenwärtigen Testverfahren in bestimmten Stadien der Inkubationszeit noch die Dauer der Inkubationszeit selbst bekannt sind, bleiben Prognosen zum Ausmaß der zu erwartenden CJK-Epidemie daher äußerst spekulativ.

Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Hagenaars TJ, Anderson RM (1998) **Estimation of the number of people incubating variant CJD.** Lancet 352: 1353–1354

Eindämmung von Hepatitis-A-Ausbrüchen durch Impfkampagnen

In größeren, nicht klar eingegrenzten Populationen problematisch

In großstädtischen Ballungsräumen Europas und Nordamerikas kommt es immer wieder zu Hepatitis-A-Ausbrüchen unter homosexuellen Männern. In den meisten Ländern, auch in Deutschland, wird die Hepatitis-A-Impfung zwar offiziell für homosexuelle Männer empfohlen, die Durchimpfungsraten sind aber im allgemeinen sehr niedrig.

In Atlanta im US-Bundesstaat Georgia wurde seit März 1996 eine erhöhte Zahl von Hepatitis-A-Fällen unter homosexuellen Männern registriert. Im September 1996 wurde angesichts anhaltender erhöhter Erkrankungszahlen eine Impfkampagne unter homosexuellen Männern beschlossen, mit der ab November 1996 begonnen werden konnte. Die erste Impfdosis wurde vom Gesundheitsamt kostenlos zur Verfügung gestellt. Impfungen erfolgten in Klinikambulanzen, bei Szene-Ärzten, bei Impfkampagnen vor Ort in Bars und durch einen Impfbus, der in einer von vielen homosexuellen Männern frequentierten Einkaufsstraße postiert wurde. Insgesamt wurden so 3000 Personen erreicht, das sind ca. 10% der geschätzten Zielpopulation homosexueller Männer in Atlanta. Propagiert wurde die Impfung u.a. durch Szene-Zeitungen.

Auf das Ausbruchsgeschehen wirkte sich die Impfkampagne nicht erkennbar aus, erhöhte Erkrankungszahlen wurden noch bis November 1997 (Ende der Beobachtungszeit) registriert. Gründe für den mangelhaften Erfolg der Impfkampagne waren

- Fehlende Kenntnis des Ausbruchsgeschehens
- Unterentwickeltes Risikobewußtsein
- Schwierige Erreichbarkeit der Zielgruppe

In einer Gruppe von 150 nicht-immunisierten homosexuellen Männern berichteten 56% über in Bezug auf Hepatitis A übertragungsrelevantes sexuelles Risi-

koverhalten; 54% berichteten, daß sie im Verlauf des vergangenen Jahres aus anderen Gründen einen Arzt aufgesucht hatten. Diese Möglichkeit zur Impfung war jedoch entweder deshalb nicht genutzt worden, weil dem Arzt das potentielle Risiko des Patienten nicht bekannt war oder weil an die Durchführung einer Impfung nicht gedacht wurde. Der größte Teil der Impfungen wurde über innovative Besuche vor Ort in Bars und über den Impfbus an den Mann gebracht.

CDC (1998) **Hepatitis A vaccination of men who have sex with men – Atlanta, Georgia, 1996–1997.** MMWR 47: 708–711

◆ Neue Befunde zur Wirksamkeit immunologischer Mechanismen bei HIV-Infektion

Die Apoptoserate von $CD8^+$-Lymphozyten ist bei HIV-Patienten erhöht. Dies dürfte zur Verminderung der Wirksamkeit zellulärer Immunmechanismen bei der Eindämmung der HIV-Replikation beitragen. Herbein et al. [1] führen die erhöhte Apoptoserate auf eine Interaktion zwischen Makrophagen und $CD8^+$-Lymphozyten zurück. Das Virushüllprotein gp120 von Virusvarianten, die den CXCR4-Rezeptor als Korezptor verwenden, induziert nach diesen Befunden besonders effektiv die Expression von Tumor-Nekrose-Faktor α auf der Zellmembran von Makrophagen sowie des TNF-II Rezeptors auf $CD8^+$-Zellen. Die Apoptose wird durch Interaktion des membrangebundenen TNFα und des TNF-Rezeptors ausgelöst. Die durch vorzeitige Apoptose beeinträchtigte Funktion der $CD8^+$-Zellen und deren erhöhter Zellumsatz dürften zum Immundefekt bei AIDS beitragen.

Sullivan et al. [2] untersuchten die Rolle von Antikörpern und Komplement für Inaktivierung und Lyse von HIV-1. Sie wiesen nach, daß ein erheblicher Teil des freien Virus im Plasma durch Komplement inaktiviert werden kann. Bei diesem Prozeß wird Virus nicht nur lysiert, sondern in größerem Umfang durch Bindung von Komplement neutralisiert. Die Befunde könnten erklären, warum bei gleichbleibender oder vergleichbar großer Zahl von Viruskopien im Plasma (gemessen durch PCR) der Anteil von infektiösem Virus erheblich differieren kann. Wenn die Bindung von Antikörpern und Komplement an der Virushülle nicht zur Lyse und Phagozytose der Viruspartikel führt, sondern diese „lediglich" neutralisiert, schlägt sich dies nicht in einer Veränderung der Zahl der RNA-Kopien nieder. Teilweise könnte dieses Phänomen der komplementvermittelten Neutralisierung durch den Einbau von CD59 aus der Wirtszellmembran in die Virushülle bedingt sein, welches die lytische Phase der Komplementaktivierung hemmt, nicht aber die Komplementablagerung.

Herbein G, Mahlknecht U, Batliwalla F, Gregersen P et al. (1998) **Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4.** Nature 395: 189–194

Sullivan BL, Takefman DM, Spear GT (1998) **Complement can neutralize HIV-1 plasma virus by a C5-independent mechanism.** Virology 248: 173–181

◆ Papillomaviren, Tumor-Suppressorproteine und Krebsrisiko

Bestimmte Papillomaviren wie z.B. HPV-16 und HPV-18 korrelieren eng mit der Entstehung bestimmter Tumorerkrankungen (u.a. Zervixkarzinome). Nur bei einem relativ kleinen Teil der Infizierten entwickeln sich aber tatsächlich Malignome. Ein internationales Wissenschaftlerteam hat einen der Gründe für ein erhöhtes Krebsrisiko entdeckt.

Seit mehreren Jahren ist bereits bekannt, daß sog. Onkoproteine von Papillomaviren wie E6 und E7 mit zellulären Tumorsuppressorproteinen interagieren und diese z.T. inaktivieren. Die Wissenschaftler untersuchten nun den Einfluß eines ebenfalls bereits seit längerem bekannten genetischen Polymorphismus des p53-Tumorsuppressorproteins auf die Tumorgenese bei HPV-Infektionen. Das p53-Gen weist am Kodon 72 entweder ein Prolin oder ein Arginin auf, ein Unterschied, der sich auf biologische Eigenschaften des Proteins wohl nicht unerheblich auswirkt. Das E6-Onkoprotein von Papillomaviren bindet offenbar die Arginin-Form des p53-Proteins dadurch effektiver, daß es den Abbau des Proteins wirksamer induziert als die Prolin-Form. In Bezug beispielsweise auf das Zervixkarzinom haben HPV-infizierte Trägerinnen der Arginin-Variante von p53 ein etwa siebenfach höheres Tumorrisiko als heterozygote oder Prolin-homozygote Trägerinnen. Die neuen Erkenntnisse unterstützen die Theorie, daß die HPV-Infektion allein für die Tumorentstehung nicht ausreicht, sondern daß zusätzlich zelluläre Reparaturmechanismen wie das p53-Protein ausgeschaltet werden müssen.

Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C et al. (1998) **Role of a p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer.** Nature 393: 229–234

zur Hausen H (1998) **Papillomavirus and p53.** Nature 393: 217

1999

Februar

■ Bad Kissingen 5.-6.2.1999
Aufbaukurs für Hygienebeauftragte/ Hygienefachkräfte
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, D-97688 Bad Kissingen, Tel./Fax: 0971/97565, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

■ Tübingen 17.-19.2.1999
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
Themen: Automatische Ethylenoxid- und Formaldehyd-Sterilisatoren; Raumdesinfektion mit Formaldehyd (V1) (Sachkundelehrgang)
Zielgruppe: Fachkräfte der Sterilisation und des technischen Dienstes in Krankenhäusern
Auskunft: WiT-WissensTransfer, Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, -76872 Fax: 07071/29-5990 e-mail: wit@uni-tuebingen.de http://www.uni-tuebingen.de/wit

März

■ Berlin 21.-24.3.1999
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Auskunft: CPO HanserService GmbH, Schaumburgallee 12, D-14052 Berlin Tel.: 030/300 669-0, Fax: 030/305 73 91, e-mail: cpo@eccmid-berlin.de, http://www.eccmid-berlin-de

April

■ Wiesbaden 10.-14.4.1999
105. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Auskunft: Frau S. Köhn, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Bettenhaus E5 R17, Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln, Tel.: 0221/478-3505, Fax: 0221/478-3105, e-mail: dgim99@biometrie.uni-koeln. de

■ Bad Kissingen 19.-23.4.1999
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte" nach den RKI-Richtlinien 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, D-97688 Bad Kissingen, Tel./Fax 0971/97565, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

Mai

■ Marrakech/Morocco 23.-28.5.1999
International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers
Themen: Cancers of Immuno-suppresses Hosts / Comparative Retroviral Leukemogenesis / Comparative Retroviral Immunosuppression / Virology of HIV / Virology of Animal Retroviruses / Human T-Cell Leukemia Viruses / Human Herpes Viruses / Other Immunosuppressive and Oncogenic Viruses / Cytokines and Growth Factors / Gene Rearrangement and Leukemogenesis / Signal Transduction / Tumor Suppressor Genes / Pathogenesis of HIV Disease / Pathogenesis of Animal Retroviral Diseases / Therapies for AIDS-Related Opportunistic Infections / Gene Therapy / Molecular Epidemiology of HIV and HTLV / AIDS in Africa
Auskunft: Secretariat for the International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers, c/o Harvard AIDS Institute, 651 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA, Tel.: +1/617/432-4400, Fax: +1/617/432-4545, e-mail: khensle@hsph.harvard.edu web-site: www.hsph.harvard.edu/ Organization/hai/home_pg.html

Juni

■ Essen 2.-6.6.1999
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470, Fax: 0234/509-3472, 3445, e-mail: n.brockmeyer@derma.de

■ Montréal/Québec/Canada 6.-10.6.1999
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada, Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945, e-mail: info@eventsintl.com

Juli

■ Birmingham/GB 4.-7.7.1999
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK, Tel.: +44(0)1625 664000, Fax: +44(0)1625 664156, e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 77– 84 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

A. Schroeter[1] • G. Sommerfeld[1] • H. Klein[1] • D. Hübner[2]
[1]Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Berlin
[2]Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Sitz Dresden, Standort Dresden

Warenkorb für das Lebensmittel-Monitoring in der Bundesrepublik Deutschland

Das Lebensmittel-Monitoring ist ein System wiederholter Prüfungen, Messungen und Bewertungen von Gehalten an gesundheitlich unerwünschten Stoffen wie Pflanzenschutzmitteln, Schwermetallen und anderen Kontaminanten in und auf Lebensmitteln. Ziel des Lebensmittel-Monitorings ist es einerseits, aussagekräftige Daten zur repräsentativen Beschreibung des Vorkommens von unerwünschten Stoffen in Lebensmitteln für die Bundesrepublik Deutschland zu erhalten und andererseits, eventuelle Gefährdungspotentiale durch diese Stoffe frühzeitig zu erkennen.
Darüber hinaus soll das Lebensmittel-Monitoring längerfristig dazu dienen, zeitliche Trends in der Belastung von Lebensmitteln aufzuzeigen und eine ausreichende Datenbasis zu schaffen, um Aufnahmeberechnungen von unerwünschten Stoffen, die der Verbraucher über die Nahrung aufnimmt, durchführen zu können.

Mit der Novellierung des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes [1] wurde das Lebensmittel-Monitoring als eine eigenständige Aufgabe etabliert, die im Rahmen der amtlichen Lebensmittelüberwachung durchgeführt wird. Damit steht in der Bundesrepublik Deutschland ein weiteres Instrument zur Verbesserung des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes zur Verfügung.

Die Zuständigkeiten und Aufgaben von Bund und Ländern bei der Durchführung des Lebensmittel-Monitoring regelt eine allgemeine Verwaltungsvorschrift [2] (AVV-LM). Danach erläßt das Bundesministerium für Gesundheit jährlich einen detaillierten Plan zur Durchführung des Monitoring. Zur Steuerung der Auswahl der im Monitoring-Plan festzulegenden Lebensmittel ist in der AVV-LM vorgesehen, daß das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) einen dazu geeigneten Warenkorb erstellt. Die darin bezeichneten Lebensmittel sollen bei der jährlichen Planung des Monitoring entsprechend berücksichtigt werden.

Anforderungen

Folgenden Anforderungen soll der Warenkorb Rechnung tragen:

- Zusammenstellung der für die ernährungsbedingte Aufnahme von unerwünschten Stoffen im Monitoring zu berücksichtigenden Lebensmittel
- Basis für die wissenschaftliche Argumentation bei der Auswahl der jährlich im Monitoring zu untersuchenden Lebensmittel
- Unterstützung der prospektiven Planung der Probenahme und der notwendigen Untersuchungen für die mit der Durchführung des Lebensmittel-Monitoring beauftragten Länderbehörden

Die Auswahl der im Warenkorb vorgesehenen Lebensmittel stützte sich auf die Daten der Nationalen Verzehrsstudie [3,

A. Schroeter
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin

4] (NVS) bzw. die der DONALD-Studie [5, 6] (Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed Study) für Kleinkinder- und Säuglingsnahrung. Im einzelnen sind folgende Kriterien bei der Lebensmittelauswahl berücksichtigt worden:

- Lebensmittel, die häufig verzehrt werden
- Lebensmittel mit hoher Verzehrsmenge (g/Tag)
- Lebensmittel mit potentiell überdurchschnittlichen Gehalten an unerwünschten Stoffen (wie z. B. Schwermetalle, Rückstände von Pflanzenschutzmitteln, Organochlorverbindungen, natürliche Toxine usw.)
- Lebensmittel von Bevölkerungsgruppen mit spezifischer Ernährung wie z. B. Säuglinge und Kleinkinder

Warencode

Die Daten sowohl aus der NVS als auch der DONALD-Studie, für die andere Codierungen verwendet wurden, sind in die Struktur bzw. Codierung des „Warencode für die amtliche Lebensmittelüberwachung, Verzehrserhebungen und Fremdstoffberechnungen" [7] umgesetzt worden, um Kompatibilität mit den Daten des Lebensmittel-Monitoring sowie den sonstigen beim BgVV in Datenbanken gespeicherten Daten herzustellen. Der sechsstellige Warencode ist nach folgendem hierarchischen Prinzip aufgebaut: Das erste Zahlenpaar (erste Doublette) definiert die Obergruppe z.B. 25 Frischgemüse, die zweite Doublette definiert den Überbegriff z.B. 2502 Sproßgemüse, die dritte Doublette definiert das Einzellebensmittel z.B. 250203 Blumenkohl.

Dieses Prinzip läßt Datenaggregationen über drei Stufen zu. Die im Warenkorb ausgewiesenen Lebensmittel sind entsprechend strukturiert worden.

Die Zahl der in den Warenkorb aufzunehmenden Obergruppen, Überbegriffe und Einzellebensmittel orientiert sich an der Vorgabe, die Lebensmittel in einem überschaubaren Zeitrahmen untersuchen zu können. Dabei werden als überschaubarer Zeitrahmen fünf Jahre angesehen. Weiterhin wurde berücksichtigt, daß die Untersuchungsämter der Länder jährlich bis zu 20 Einzellebensmittel im Rahmen des Lebensmittel-Monitoring untersuchen können.

Bei der Umsetzung dieses Konzeptes in einen Warenkorb galt es, neben der Reduzierung aller in Frage kommenden Lebensmittel auf eine praxisrelevante Zahl, das gesamte Spektrum der für Aufnahmeberechnungen erforderlichen Lebensmittel abzudecken. Der nach diesem Konzept entwickelte Warenkorb wurde mit Experten einer Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Warenkorb", bestehend aus Vertretern der Länder und des BgVV, abgestimmt und ist vom Ausschuß Monitoring, dem Entscheidungsgremium für das Monitoring, in der vorliegenden Form (Tabelle 1) gebilligt worden.

Obergruppen und Einzellebensmittel des Warenkorbes

Im Warenkorb werden fast alle Obergruppen des Warencodes aufgeführt, um strukturmäßig die gesamte Bandbreite des Lebensmittelverzehrs abzudecken. Die Obergruppenbezeichnungen in der Tabelle 1 sind jeweils kursiv gedruckt, damit sie sich deutlich von den Überbegriffen und Einzellebensmitteln abheben. Die ausgewählten Überbegriffe der jeweiligen Obergruppe bestimmen das Raster der im Monitoring zu untersuchenden Einzellebensmittel. Diese wiederum sind für den Warenkorb sowohl nach der Verzehrsmenge als auch nach den sie möglicherweise enthaltenen unerwünschten Stoffen ausgewählt worden. Für die das Monitoring begleitenden Expertengruppen bilden die im Warenkorb vorgesehenen Einzellebensmittel die Grundlage für den jährlich zu erstellenden Monitoring-Plan. Dabei ist es nicht zwingend vorgesehen, jedes im Warenkorb genannte Einzellebensmittel im Monitoring-Plan zu berücksichtigen, wenn Gründe des gesundheitlichen Verbraucherschutzes oder der Analytik dagegen sprechen. Auch andere, dem jeweiligen Überbegriff zugeordnete Einzellebensmittel können, falls deren Untersuchung sich relevanter für die Ziele des Monitoring erweist, statt dessen untersucht werden. So ist z.B. unter dem Überbegriff 082600 „Leberwürste fein gekörnt" Kalbsleberwurst im Warenkorb vorgeschlagen worden. Die Untersuchung einer anderen unter diesem Überbegriff geführten Leberwurst, wie z.B. Hausmacherleberwurst, könnte ggf. opportuner sein.

Die im Warenkorb für die Untersuchung im Monitoring vorgesehenen Einzellebensmittel sind durch Fettdruck gekennzeichnet worden, um die Übersichtlichkeit zu verbessern. In der Regel trifft dies auch auf den sechsstelligen Code für das Einzellebensmittel zu. In einigen Fällen sind auch Überbegriffe durch Fettdruck gekennzeichnet worden, wie z.B. Fleischteilstücke Rind oder Mehrfruchtsäfte. Hier muß durch die Expertengruppen des Monitoring das jeweilige Einzellebensmittel ausgewählt werden. Analog gilt dies auch für die Einzellebensmittel unter der einzigen fett gekennzeichneten Obergruppe, nämlich Butter.

Zusätzlich sind im vorliegenden Warenkorb die Lebensmittel mit der Zahl der Konsumenten (allerdings ohne Geschlechtsdifferenzierung), dem arithmetischen Mittelwert des Verzehrs in Gramm pro Tag und durch eine Wertungskategorie, die sich an der Verzehrsmenge orientiert, ausgewiesen. Diese Angaben sollen die Lebensmittelauswahl nach den o.g. Kriterien für den jährlich zu erstellenden Monitoring-Plan unterstützen. Die angegebene Wertungskategorie soll einen Vergleich der Einzellebensmittel bezüglich der Verzehrsmenge erleichtern. Hingewiesen werden soll in diesem Zusammenhang darauf, daß sich die ausgewiesenen Verzehrsmengen auf die verzehrsfähigen Anteile der Lebensmittel beziehen, d.h. der Anteil eventueller Abfälle ist in der Menge nicht mehr enthalten. Bei Kaffee und Tee beziehen sich die Angaben auf die eingesetzten Lebensmittelmengen also auf Kaffeebohnen bzw. Teeblätter. Bei Reis und Nudelprodukten wurde sich nicht auf die Zubereitungsform, sondern auf die Angebotsform (als Trockenprodukte) bezogen. Der Getreideverzehr (Weizen, Roggen) ist aus der Verzehrsmenge für Brot und Kleingebäck errechnet worden.

Wie bereits ausgeführt, ist die Zahl der Einzellebensmittel im Warenkorb

Tabelle 1
Warenkorb für das Lebensmittel-Monitoring in der Bundesrepublik Deutschland

Ober-gruppe	Über-begriff	Einzel-lebensmittel	Bezeichnung	Anzahl Kons.	Verzehr g/Tag	Wert Kat.
01			*Milch*	*21707*	*110,77*	*XXXXX*
	0102		Milch bearbeitet auch eiweißangereichert	21678	108,48	XXXXX
		010203	**Vollmilch pasteurisiert standardisiert[1]**	20078	82,41	XXXX
02			*Milchprodukte, ausgenommen 021500, 021600, 030000, 040000*	*22155*	*69,30*	*XXXX*
	0210		Milchmischerzeugnisse	8670	31,14	XXX
		021003	**Milchmischerzeugnisse aus Vollmilch mit Kakao/Schokolade**	3638	14,94	XXX
		021029	**Joghurt mit Früchten auch Fruchtzubereitungen**	1933	4,24	XX
03			*Käse*	*21808*	*38,22*	*XXX*
	0301–0315		Hart- und Schnittkäse	19180	16,91	XXX
		030201	**Emmentalerkäse Vollfettstufe[2]**	4561	1,75	XX
		030601	**Goudakäse Vollfettstufe[2]**	5007	3,42	XX
	0316–0322		Weichkäse	5496	2,93	XX
		031701	**Camembertkäse Rahmstufe**	1903	0,99	X
	0323–0331		Frischkäse	13072	13,59	XXX
		032501	**Speisequark Vollfettstufe auch mit Gewürzen/Kräutern**	6827	4,88	XX
	0352		Käse und -zubereitungen aus Milch anderer Tiere	603	0,29	X
		035201	**Ziegenkäse**	78	0,03	X
04			**Butter[3],**	22117	19,02	XXX
02	**0215,**		**Milchfetterzeugnisse**			
	0216		**Milchstreichfetterzeugnisse**			
05			*Eier, Eiprodukte*	*22697*	*32,72*	*XXX*
	0501		**Hühnereier**	22594	32,10	XXX
06			*Fleisch warmblütiger Tiere auch tiefgefroren*	*22626*	*89,86*	*XXXX*
	0602		**Fleischteilstücke Rind auch tiefgefroren**	14736	20,63	XXX
	0603		Innereien Rind auch tiefgefroren	1175	0,70	X
		060301	**Leber Rind auch tiefgefroren**	952	0,49	X
		060302	**Niere Rind auch tiefgefroren**	14	0,01	X
	0609		**Fleischteilstücke Kalb auch tiefgefroren**	3473	1,75	XX
	0610		Innereien Kalb auch tiefgefroren	306	0,19	X
		061001	**Leber Kalb auch tiefgefroren**	165	0,13	X
		061002	**Niere Kalb auch tiefgefroren**	66	0,02	X
	0616		**Fleischteilstücke Schwein auch tiefgefroren**	17822	33,68	XXX
	0617		Innereien Schwein auch tiefgefroren	2133	1,29	XX
		061701	**Leber Schwein auch tiefgefroren**	1672	1,06	XX
		061702	**Niere Schwein auch tiefgefroren**	429	0,15	X
	0635		Hühner auch tiefgefroren	8298	13,63	XXX
		063502	**Hähnchen auch tiefgefroren**	5530	10,05	XXX
	0638		Puten auch tiefgefroren	2072	2,39	XX
		063802	**Fleischteilstücke Pute auch tiefgefroren**	1579	1,86	XX
07			*Fleischerzeugnisse warmblütiger Tiere, ausgenommen 080000*	*19837*	*20,84*	*XXX*
	0709		Pökelwaren Schwein roh geräuchert	15471	8,52	XX
		070902	**Schinken roh geräuchert**	9092	4,18	XX
08			*Wurstwaren*	*22311*	*56,78*	*XXXX*
	0801		Rohwürste schnittfest;	17577	12,01	XXX

Tabelle 1 Fortsetzung

Ober-gruppe	Über-begriff	Einzel-lebensmittel	Bezeichnung	Anzahl Kons.	Verzehr g/Tag	Wert Kat.
	0802		Rohwürste schnittfest anderer			
	0803		Tierarten;			
			Rohwürste streichfähig			
		080106	Salami Kaliber unter 70 mm 2.211.05	10320	3,41	XX
	0826		Leberwürste fein gekörnt	9435	4,28	XX
	0827		Leberwürste grob gekörnt			
		082602	**Kalbsleberwurst[4] fein gekörnt**	3436	1,17	XX
	0828		Kochstreichwürste ohne Leber;	8212	4,71	XX
	0829		Rotwürste/Blutwürste;			
	0830		Zungenwürste/ Filetwürste;			
	0831		Sülzwürste;			
	0832		Sülzen und Aspikwaren;			
	0833		Kochwürste mit beigegebenen			
	0835		Lebensmitteln; Kochwurstpasteten,			
			-rouladen, -cremes,			
			-pates, Gelatinen			
		082902	**Thüringer Rotwurst[5]**	410	0,19	X
10			*Fische, Fischzuschnitte*	*8791*	*9,88*	*XX*
			Seefische	8257	8,73	XX
	1006		Heringsfische			
	1008		Seeteufel			
	1010		Dorschfische			
	1013		Barschartige Fische			
	1014		Plattfische			
		101340	**Rotbarsch (Sebastes sp.)**	973	1,06	XX
			Süßwasserfische	831	1,14	XX
	1026		Lachsähnliche Fische			
	1028		Hechtartige Fische			
	1029		Karpfenfische			
	1031		Aalartige Fische			
	1032		Barschartige Fische			
		102605	**Lachs (Salmo salar)**	66	0,07	X
11			*Fischerzeugnisse*	*6300*	*4,95*	*XX*
	1102		Fische geräuchert	1088	1,03	XX
		110204	**Makrele geräuchert**	251	0,24	X
	1111		Fischdauerkonserven	3271	2,46	XX
		111125	**Thunfisch in Öl Konserve**	1007	0,58	X
12			*Krusten-, Schalen-, Weichtiere, sonstige Tiere und Erzeugnisse daraus*	*1107*	*0,68*	*X*
	1201		Krebstiere	695	0,33	X
		120102	**Shrimps (Metapenaeus sp.)**	585	0,28	X
13			*Fette, Öle, ausgenommen 040000*	*23085*	*19,94*	*XXX*
	1304		Pflanzliche Öle	22531	5,81	XX
		130401	**Olivenöl**	6533	0,78	X
15			*Getreide*	*23128*	*114,54*	*XXXXX*
	1501		Weizen	23128	94,11	XXXX
		150101	**Weizenkörner**	23128	94,01	XXXX
	1502		Roggen	23123	17,23	XXX
		150201	**Roggenkörner**	23123	17,23	XXX
	1506		Reis	10206	2,95	XX
		150608	**Reis ungeschliffen**	10206	2,95	XX
16			*Getreideprodukte, Backvormischungen, Brotteige, Massen und Teige für Backwaren*	*7428*	*5,89*	*XX*
	1609		Getreideflocken und Grütze	3394	1,66	XX
		160907	**Hafervollkornflocken/ Haferflocken**	2558	1,43	XX

Tabelle 1 Fortsetzung

Ober-gruppe	Über-begriff	Einzel-lebensmittel	Bezeichnung	Anzahl Kons.	Verzehr g/Tag	Wert Kat.
22			*Teigwaren*	*23610*	*11,00*	*XXX*
	2202		**Teigwaren mit normalem Eigehalt**	12529	9,91	XX
23			*Hülsenfrüchte,Ölsamen, Schalenobst*	*8998*	*4,95*	*XX*
	2301		Hülsenfrüchte	2936	1,82	XX
		230104	**Linse grün**	1510	0,82	X
	2304		Ölsamen	640	0,28	X
		230403	**Leinsamen**	365	0,17	X
		230404	**Sonnenblumenkern**	237	0,07	X
	2305		Schalenobst,	5284	1,64	XX
	2307		Nüsse und Mischungen auch mit anderen Lebensmitteln,			
	2308		Erzeugnisse aus Ölsamen Schalenobst			
		230701	**Erdnuß geröstet un-/gesalzen**	1183	0,70	X
24			*Kartoffeln, stärkereiche Pflanzenteile*	*22729*	*103,15*	*XXXXX*
	2401		**Kartoffeln**	22613	99,81	XX
25			*Frischgemüse, ausgenommen Rhabarber*	*23085*	*105,68*	*XXXXX*
	2501		Blattgemüse	22676	27,07	XXX
		250101	**Kopfsalat**	11970	8,03	XX
		250107	**Chinakohl**	1022	0,94	X
		250122	**Porree**	12305	2,42	XX
	2502		Sproßgemüse	22964	21,84	XXX
		250203	**Blumenkohl**	5014	3,56	XX
		250208	**Zwiebel**	22889	13,82	XXX
	2503		Fruchtgemüse	21142	42,21	XXX
		250301	**Tomate**	16133	18,87	XXX
		250302	**Gemüsepaprika**	8629	4,43	XX
		250305	**Gurke[6]**	10134	9,53	XX
		250307	**Melone/Honigmelone**	434	0,72	X
	2504		Wurzelgemüse	19797	12,43	XXX
		250401	**Mohrrübe**	17983	7,89	XX
26			*Gemüseerzeugnisse, -zubereitungen, ausgenommen Rhabarber, 200700 und 201700*	*20686*	*25,79*	*XXX*
	2602		Blattgemüse tiefgefrorene	2100	1,50	XX
		260204	**Spinat tiefgefroren**	943	1,05	XX
	2611		Fruchtgemüse Konserven	14972	6,30	XX
		261103	**Tomatenmark zweifach konzentriert Konserve**	11498	0,83	X
	2612		Fruchtgemüse tiefgefrorene	1338	0,64	X
		261205	**Erbse tiefgefroren**	1037	0,33	X
	2626		Gemüsesäfte	875	1,98	XX
	2627		Gemüsetrunke			
		262602	**Möhren, Karottensaft**	246	0,61	X
29			*Frischobst einschließlich Rhabarber*	*21086*	*96,33*	*XXXX*
	2901		Beerenobst	6486	8,59	XX
		290111	**Tafelweintraube weiß**	1796	3,71	XX
	2902		Kernobst	18038	42,63	XXX
		290201	**Apfel**	17670	38,21	XXX
	2903		Steinobst	5506	8,27	XX
		290303	**Pfirsich**	2166	3,48	XX
	2904		Zitrusfrüchte	10516	17,80	XXX
		290401	**Orange**	6612	13,27	XXX
		290402	**Mandarine**	2761	2,43	XX
	2905		Früchte Pflanzenteile exotisch und Rhabarber	11306	18,64	XXX
		290502	**Banane**	9885	16,31	XXX
30			*Obstprodukte, ausgenommen 310000, 410000, einschließlich Rhabarber*	*8092*	*5,83*	*XX*

Tabelle 1 Fortsetzung

Ober-gruppe	Über-begriff	Einzel-lebensmittel	Bezeichnung	Anzahl Kons.	Verzehr g/Tag	Wert Kat.
	3015		Steinobst Konserven	1914	1,83	XX
		301508	**Sauerkirsche Konserve**	321	0,29	X
31			*Fruchtsäfte, -nektare, -sirupe, ausgenommen 310500*	*19828*	*80,97*	*XXXX*
	3101		Beerenfruchtsäfte	2470	2,55	XX
		310101	**Traubensaft rot**	357	0,84	X
	3102		Beerenfruchtnektare	49	0,08	X
		310209	**Johannisbeernektar schwarz**	13	0,03	X
	3106		Kernfruchtsäfte	4584	21,28	XXX
		310601	**Apfelsaft**	4440	20,87	XXX
	3116		Zitrusfruchtsäfte	18723	43,91	XXX
		311603	**Orangensaft**	9957	41,23	XXX
	3125		**Mehrfruchtsäfte**	1789	6,05	XX
33			*Weine, ausgenommen Traubenmoste*	*11614*	*38,41*	*XXX*
	3305		**Weine gehobener Qualität, weiß**	7985	16,92	XXX
36			*Biere, bierähnliche Getränke, ausgenommen 361400*	*12561*	*194,06*	*XXXXX*
	3606		Vollbiere untergärig	10741	154,90	XXXXX
		360603	**Vollbier Pils**	4623	62,93	XXXX
40			*Honige, Blütenpollen, -zubereitungen, Brotaufstriche auch brennwertgemindert, ausgenommen 410000*	*11801*	*5,71*	*XX*
	4001		**Blütenhonige**	8999	3,13	XX
	4006		Brotaufstriche süße	4483	2,46	XX
	4007		Brotaufstriche nicht süße			
		400604	**Nougatkrem süßer Brotaufstrich**	3070	1,83	XX
44			*Schokoladen und -waren*	*9222*	*5,95*	*XX*
	4406		Milchschokoladen	7839	4,49	XX
		440601	**Milchschokolade[7]**	3878	1,88	XX
46			*Kaffee, -ersatzstoffe, -zusätze*	*19280*	*15,52*	*XXX*
	4602		**Kaffee gerösteter**	18858	15,48	XXX
47			*Tee, teeähnliche Erzeugnisse*	*13581*	*1,73*	*XX*
	4703		**Tee fermentierter**	9278	1,04	XX
48			*Säuglings- und Kleinkindernahrung*	*251*	*199,38*	*XXXXX*
	4801		Säuglings- und Kleinkindernahrung auf Milch- und/oder Sojabasis	172	30,19	XXX
		480101	**Milchpulverzubereitung für Säuglinge und Kleinkinder**	144	20,17	XXX
	4802		Säuglings- und Kleinkindernahrung auf Getreidebasis ohne Milch	171	11,64	XXX
		480202	**Haferbrei für Säuglinge und Kleinkinder**	82	4,05	XX
	4803		Säuglings- und Kleinkindernahrung auf Gemüse- und/oder Obstbasis	199	88,64	XXXX
		480306	**Obstbrei für Säuglinge und Kleinkinder**	129	29,21	XXX
		480310	**Vollkorn-Obstzubereitung für Säuglinge**	116	36,87	XXX
	4804		Fertigmenüs für Säuglinge	145	61,26	XXXX
		480401	**Fertigmenü für Säuglinge mit Rindfleisch**	71	16,37	XXX
		480402	**Fertigmenü für Säuglinge mit Geflügel**	66	16,48	XXX
		480406	**Fertigmenü für Säuglinge mit Kalbfleisch**	59	13,57	XXX
		480409	**Fertigmenü für Säuglinge ohne tierische Erzeugnisse**	31	6,20	XX
53			*Gewürze*	*21653*	*0,72*	
	5305		Gewürze, Früchte	20825	0,34	X
		530509	**Pfeffer schwarz[8] Fruchtgewürz**	17816	0,17	X

Tabelle 1 Fortsetzung

Ober-gruppe	Über-begriff	Einzel-lebensmittel	Bezeichnung	Anzahl Kons.	Verzehr g/Tag	Wert Kat.
59			*Trink-, Mineral-, Tafel-, Quellwasser, ausgenommen Brauchwasser*			
	5911		Natürliche Mineralwasser;	14471471	138,10	XXXXXXXX
	5912		Quellwasser;			
	45913		Tafelwasser			
	5911		**Natürliche Mineralwasser**	14351	134,66	XXXXX

Legende:
Anzahl Kons. = Anzahl der "Konsumenten" des jeweiligen Lebensmittels

Verzehr g/Tag = Arithmetischer Mittelwert des Verzehrs in g/Tag bezogen auf 23 131 Probanden der NVS; bei Säuglings- und Kleinkindernahrung bezogen auf 335 Probanden der DONALD-Studie

See-, Süßwasserfische = beides sind keine Überbegriffe; sie wurden aus strukturellen Gründen verwendet

Wert.-Kat. = Wertungskategorie der täglichen Verzehrsmenge

X		<	*1,00 g/Tag*
XX	*1,01*	*bis*	*10,00 g/Tag*
XXX	*10,01*	*bis*	*50,00 g/Tag*
XXXX	*50,01*	*bis*	*100,00 g/Tag*
XXXXX		>	*100,00 g/Tag*

*Einige Lebensmittel wurden durch **hochgestellte Ziffern** gekennzeichnet. Für diese wird vorgeschlagen, alternativ folgende Lebensmittel zu beproben bzw. zu untersuchen:*
1 Sammelmilch, 2 eine von beiden Käsesorten, 3 Butter ohne Einschränkung auf die Sorte; ausgenommen Butter mit Zusätzen und Butter aus Milch anderer Tiere, 4 Hausmacherleberwurst (grob), 5 Hausmacherblutwurst, 6 Salatgurke, 7 Schokolade, Gesamtkakaotrockenmasse >=35 %, 8 Pfeffer, schwarz gemahlen.

begrenzt worden, damit das vorgegebene Spektrum an Lebensmitteln in einem überschaubaren Zeitraum (fünf Jahre) untersucht werden kann. Dabei wurde berücksichtigt, daß von den Bundesländern innerhalb des Lebensmittel-Monitorings pro Jahr bis zu 20 Einzellebensmittel untersucht werden können. Dies schließt auch ein, daß pro Jahr vier bis fünf Einzellebensmittel – also zusätzlich zu den im Warenkorb vorgesehenen – aus aktuellem Anlaß auf Vorschlag der Länder oder die das Monitoring begleitenden Expertengruppen in den jährlich zu beschließenden Monitoring-Plan aufgenommen werden können. Das Monitoring behält somit den erforderlichen aktuellen Bezug im Sinne des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes und ermöglicht andererseits den Ländern und Untersuchungsämtern eine langfristige Planung für die Arbeiten im Rahmen des Monitoring.

Fazit

Die Untersuchung der im Warenkorb genannten Lebensmittel im Monitoring und die Berücksichtigung der Verzehrsmenge von Einzellebensmitteln sind Voraussetzung für eine komplexe Berechnung der alimentären Gesamtaufnahme unerwünschter Stoffe. Zudem ermöglicht der Warenkorb mit einer dazu entwickelten Software alters- und geschlechtsspezifische Berechnungen der Schadstoffaufnahme; auch die bestimmter Konsumentengruppen mit speziellen Verzehrsgewohnheiten wie z.B. Vegetariern kann vorgenommen werden.

Die Daten für Säuglinge und Kleinkinder (bis vier Jahre) wurden uns dankenswerterweise vom Institut für Kinderernährung in Dortmund zur Verfügung gestellt, wofür wir uns bei dessen Direktor, Herrn Prof. Dr. Schöch und besonders bei Frau Dr. Kersting und ihren Mitarbeiter(n)innen bedanken möchten.

Literatur

1. **Zweites Gesetz zur Änderung des LMBG vom 25.11.1994 (1994) BGBl.** I S 3538
2. **AVV-LM vom 30. Mai 1995** (1995) (GMBl. Nr. 19, S 363)
3. Anders HJ, Rosenbauer J, Matiaske B (1990) **Repräsentative Verzehrsstudie in der Bundesrepublik Deutschland incl. West Berlin.** Schriftenreihe der AGEV 8. Umschau Verlag, Frankfurt
4. Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Heseker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) **Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985–1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland.** In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W (Hrsg) VERA Schriftenreihe XI. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen
5. Kersting M, Sichert-Hellert W, Lausen B, Alexsy U, Manz F, Schöch G (1998) **Energy intake of 1 to 18 year old German children and adolescents.** Z Enährungswiss 37: 47–55
6. DONALD-Studie, Institut für Kinderernährung, Dortmund
7. Klein H, Arnold D (1997) **Warencode für die amtliche Lebensmittelüberwachung, Verzehrserhebungen und Fremdstoffberechnungen.** I. Numerischer Katalog für Lebensmittel 3. Neuauflage. BgVV-Hefte 02/1997

Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hat auf seiner 72. Sitzung am 30.9./1.10.1998 in Karlsrsuhe beschlossen, folgende Stellungnahme zu veröffentlichen.

Zinngehalt in Dosenkonserven

Mit der Stellungnahme Nr. 4 (Bundesgesundhbl. 41, 4 (1998) 157) hatte sich der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger (ALS) zur Frage des Zinngehaltes in Dosenkonserven geäußert. Die dort als Grenze der technischen Unvermeidbarkeit genannten 150 mg Zinn/kg Lebensmittel waren auf der Grundlage umfangreicher Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre aus Deutschland entstanden. In Anbetracht der laufenden Behandlung dieser Problematik in der Codex Alimentarius Kommission stellt der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger den Beurteilungswert in seiner Veröffentlichung im Bundesgesundhbl. 41, 4 (1998) 157, von 150 mg Zinn/kg Lebensmittel vorerst zurück und hält ihn derzeit für nicht anwendbar. Zur derzeitigen Beurteilung wird auf die Stellungnahme im Bundesgesundhbl. 31, 10 (1988) 395, verwiesen.

Buchbesprechung

Coffin, J. M., Hughes, S. H., and Varmus, H. E. (eds.)

Retrovirus

New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press 1997. 843 S., (ISBN 0-87969-497-1), US $ 180,-

Der mit der Retrovirologie Vertraute wird sich erinnern: Das jetzt neu kompilierte Werk „Retroviruses" hatte zwei, bereits 1973 und 1982 ebenfalls bei Cold Spring Harbor erschienene Vorgänger, die jeweils als die verbindliche Zusammenfassung des Wissensstandes galten. Diesem hohen Anspruch wird auch diese Ausgabe gerecht. Ihre 14 Beiträge kreisen um zwei grosse Themen - humane Retroviren, HIV und AIDS sowie um den Einsatz von Retroviren als „Genfähre" und um antivirale Therapie.

Die ersten sieben Kapitel behandeln auf 330 Seiten die Grundlagen der Retrovirologie. Auf eine facettenreiche Schilderung der historischen Entwicklung folgen Kapitel zu den molekularen Eigenschaften und den Besonderheiten des Lebenszyklus dieser Viren: Struktur, Aufbau, Virus-Entry und virale Rezeptoren, Reverse Transskription, Integration und schliesslich die Vorgänge bei der RNA- und Proteinsynthese werden detailliert zusammengefasst. Zur Vermittlung der komplexen Verhältnisse bei HIV wird dabei oft das häufig besser gesicherte Wissen über animale Retroviren herangezogen.

Ein konzises Sieben-Seiten-Essay leitet dann in die Thematik der zweiten Buchhälfte über, zu den vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Retrovirus und Wirts-Zelle/-Organismus. Hier wird in fünf Kapiteln auf gut 340 Seiten die Bedeutung dieser Viren und der ihnen verwandten Retroelemente vermittelt. U.a. werden Eigenschaften, Evolution und Rolle endogener Retroviren und anderer Retroelemente sowie der Einsatz von Retroviren als Vektoren beim Gentransfer behandelt. Es folgen zwei Kapitel zur retroviralen Pathogenese mit den Schwerpunkten Onkogenese und Immundefizienz. Abschliessend werden therapeutische Ansätze zur Kontrolle retroviraler Infektionen auf immunologischer und pharmakologischer Basis geschildert.

In zwei Anhängen finden sich häufig gesuchte Virus-Kenndaten: verständliche(!) Hinweise für den Umgang mit retroviralen Sequenzen und hilfreiche Listen zur retroviralen Taxonomie, Genom- und Protein-Struktur.

Die einzelnen Beiträge sind hochkompetent, jeweils von den Experten geschrieben (u. a. D. Baltimore, J. M. Coffin, R. C. Desrosiers, A. F. Fauci, E. Hunter, S. H. Hughes, P.K. Vogt, H. E. Varmus). Die durchgängig vergleichende Darstellung - ein wesentlicher und hoch zu schätzender Teil dieses Buches - erleichtert das Verstehen der oft komplexen Zusammenhänge. Ausführliche Literaturteile und ein Schlagwortregister erhöhen den praktischen Nutzen des Buches. Es wird seinen Platz nicht nur bei den Spezialisten in Virologie und Zellbiologie finden: durch die zunehmend absehbaren praktisch-therapeutischen Implikationen der Retrovirologie wird es auch im weiteren biomedizinischen Bereich zur verbindliche Wissensquelle.

H. Gelderblom (Berlin)

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 · Heft 1 · Januar 1999

Bekanntmachungen

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Bestimmung von Sulfonamiden in Milch – Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung (Routineverfahren). Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG – 11. Mitteilung 86

Bekanntmachungen des WaBoLu des Umweltbundesamtes

„DDT in US-Housings". Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) 88

Bekanntmachungen des Robert Koch-Instituts

Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit 89

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS). Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung der Salmonella Typhimurium Stämme MvP101 und MvP103 (HH104) mit Mutationen in den Genen sseD bzw. sseC 92

Bundesgesundheitsbl
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 86–88 © Springer-Verlag 1999

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Bestimmung von Sulfonamiden in Milch – Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung (Routineverfahren)

Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG – 11. Mitteilung

In die amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG werden Analysenmethoden aufgenommen, die geeignet sind, zuverlässige Angaben über die Zusammensetzung bzw. über bestimmte Eigenschaften von Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen zu liefern. Quantitative Methoden müssen grundsätzlich Angaben über den Grad der Zuverlässigkeit enthalten, der durch Prüfung im Ringversuch ermittelt wird.

Die Arbeitsgruppe „Hemmstoffe in Milch – chemische Methoden" des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin hat zur Festlegung der Präzisionsdaten Wiederholbarkeit r und Vergleichbarkeit R die Methode zur Bestimmung von Sulfonamiden in Milch im Ringversuch geprüft. Das Verfahren beschreibt eine HPLC-Methode. Darin wird Milch nach Oxalsäurefällung und Filtration einer Festphasenextraktion durch eine Kationenaustauschersäule (Benzolsulfonsäure) unterworfen. Nach mehreren Waschschritten (Phosphorsäure, Acetonitril, Methanol) werden die Sulfonamide mit dem Eluatpuffer (Natriumacetat, Calciumchlorid, Methanol) eluiert und durch Abdampfen des Methanolanteils konzentriert. Nach Ansäuerung mit Eisessig (pH 4,5 bis 4,7), Einstellung auf das gewünschte Volumen und Zentrifugation wird der Überstand analysiert. Für die chromatographische Trennung wird eine Reversed-Phase-analytische Säule und ein isokratisches Gemisch aus Natriumacetatpuffer, Acetonitril und Methanol verwendet. Die Detektion erfolgt mit Hilfe eines UV-Detektors bei 275 nm. Es werden jeweils die Probe und die Probe mit Sulfonamid-Zusatz analysiert. Die qualitative Auswertung erfolgt durch Vergleich der Chromatogramme von Probe und von Probe mit Standardzusatz. Zur quantitativen Auswertung werden Eichkurven, die durch die Analyse von wäßrigen Standardlösungen ermittelt werden, herangezogen. Zur laborinternen Kontrolle wird den Proben Sulfamethizol als interner Standard zugefügt.

In der Arbeitsgruppe nach § 35 LMBG wurde mit 13 Laboratorien aus den Bereichen der amtlichen Überwachung, der Wirtschaft und der Wissen-

Tabelle 1
Präzisionsdaten zur Bewertung der Methodenzuverlässigkeit für ein Meßniveau von 15 bis 40 µg/kg

	r	R
Sulfadiazin	8,3	4,4
Sulfathiazol	11,4	28,8
Sulfamerazin	5,6	17,7
Sulfadimidin	9,0	16,9
S. methoxypyridazin	12,0	25,5
Sulfadoxin	7,6	20,8
Sulfamethoxazol	6,1	5,6
Sulfamethizol*	12,3	29,2

Interner Standard, etwa 50 µg/kg

Tabelle 2
Mittlere Wiederfindungsraten für dotierte Sulfonamide in %

	%
Sulfadiazin	62
Sulfathiazol	70
Sulfamerazin	75
Sulfadimidin	80
Sulfamethoxazol	41
Sulfamethizol*	66

Interner Standard, etwa 50 µg/kg

schaft ein Ringversuch mit drei Milchproben durchgeführt. Eine Milchprobe enthielt kein Sulfonamid und zwei Proben beinhalteten jeweils ein Sulfonamid aus einem Behandlungsversuch mit jeweils drei Kühen (Sulfadoxin bzw. -methoxypyridazin) sowie zwei bis drei dotierte Sulfonamide. Von jeder Probe wurden fünf Meßdaten erstellt und diese auf dem 5%-Signifikanzniveau mit dem Grubbs-Test auf Ausreißer überprüft. Bei signifikantem Ergebnis wurden drei weitere Meßdaten erstellt.

Die Auswertung der Ringversuchsergebnisse wurde nach dem Kapitel der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG „Planung und statistische Auswertung von Ringversuchen" durchgeführt, das auf der Grundlage der Norm DIN/ISO 5725 „Präzision von Prüfverfahren-Bestimmung von Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit" erarbeitet wurde.

In der Arbeitsgruppe wurden die sich auf die Differenz von zwei Meßwerten unter Wiederhol- bzw. Vergleichsbedingungen beziehenden Kenngrößen r und R eingehend diskutiert.

Nach Durchführung einer Ursachenanalyse zur Abklärung systematischer Fehler und der Eleminierung der Ergebnisse von zwei Laboratorien wurden von den Sachverständigen die Präzisionsdaten zur Bewertung der Methodenzuverlässigkeit für ein Meßniveau von 15 bis 40 µg/kg festgelegt (Tabelle 1).

Außerdem wurden aus dem Ringversuch für die dotierten Sulfonamide mittlere Wiederfindungsraten in % ermittelt (Tabelle 2).

Die Methode ist als amtliches Untersuchungsverfahren L 01.00–66 „Bestimmung von Sulfonamiden in Milch – Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung (Routineverfahren)" im September 1998 in der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG veröffentlicht worden. ❐

„DDT in US-Housings"

Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)

Bei Messungen in früher von US-Streitkräften genutzten Wohnungen wurden in Hausstaubproben auch Schädlingsbekämpfungsmittel gefunden. Vor allem der Nachweis von DDT erregt Aufmerksamkeit, da das Inverkehrbringen und die Anwendung von DDT sowohl in der Bundesrepublik Deutschland als auch in den USA vor allem wegen seiner Persistenz in der Umwelt bereits seit 1972 verboten sind. Aufgrund ihrer hohen Lang-lebigkeit ist die Substanz auch heute noch sowohl in Innenräumen als auch in anderen Umweltmedien und in der Muttermilch nachweisbar. So wurden auch bei anderen anlaßbezogenen Untersuchungen in verschiedenen Bundesländern in seit längerem genutzten Wohnungen häufig DDT-Gehalte in Hausstaubproben nachgewiesen, die in der gleichen Größenordnung liegen wie die in den US-Housings gemessenen Werte Es ist deshalb davon auszugehen, daß ein Nachweis im Hausstaub kein spezielles Problem der US-Housings darstellt. Eine potentielle Exposition gegenüber Schädlingsbekämpfungsmitteln wird in der Bevölkerung häufig mit dem Auftreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse einer gesundheitlichen Bewertung der im Staub vorkommenden Pestizidmengen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Da kleine Kinder in der Regel auf dem Boden spielen, können sie durch ihr Verhalten kontaminierten Hausstaub insbesondere durch Hand-Mund-Kontakt aufnehmen. Sie sind deshalb bei der gesundheitlichen Bewertung in den Vordergrund zu stellen. Für Kinder in diesem Alter wird derzeit unter Einbeziehung ungünstiger Fälle von einer täglichen Aufnahme von etwa 100 Milligramm Hausstaub ausgegangen. Es wird weiterhin angenommen, daß das im Hausstaub enthaltene DDT vollständig in den Organismus gelangt. Die bisher bekannt gewordenen DDT-Gehalte im Hausstaub liegen bei Konzentrationen <1 mg bis etwa 100 mg/kg Hausstaub. Somit würde in ungünstigen Fällen ein einjähriges Kind (Gewicht etwa 10 kg) beim Spielen auf dem Boden ca. 1 µg DDT/kg KG und Tag aufnehmen.

Aus dieser Berechnung geht hervor, daß nach derzeitigem Kenntnisstand ein gesundheitliches Risiko nicht angenommen werden kann, wenn die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für DDT aus Untersuchungen am Menschen abgeleitete lebenslang akzeptable tägliche Aufnahmemenge (sog. ADI-Wert) von 20 µg/kg KG zugrundegelegt wird.

Im Rahmen des Bundesbodenschutzgesetzes ist nach dem derzeitigen Beratungsstand folgendes vorgesehen: In der Verordnung zur Durchführung des Bundesbodenschutzgesetzes soll für die DDT-Aufnahme auf Kinderspielplätzen ein Prüfwert von 40 mg/kg Boden (TM) genannt werden. Dabei wird von einer täglichen Aufnahme von 500 mg Boden an 240 Tagen im Jahr ausgegangen. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionsszenarien unterschreitet die berechnete DDT-Aufnahmemenge für den Innenraum die durch den genannten Prüfwert bedingte Expositionshöhe auf dem Spielplatz.

Bei dieser Sachlage sind flächendeckende Hausstaubuntersuchungen auf DDT sowie besondere Sanierungsmaßnahmen aus der Sicht von BgVV und UBA nicht angezeigt, zumal davon auszugehen ist, daß die theoretisch berechneten Aufnahmemengen wahrscheinlich eher eine Überschätzung als eine Unterschätzung bedeuten.

Liegen Expositionsbedingungen vor, bei denen eine Abschätzung von Aufnahmemengen nicht möglich ist, kann die Ermittlung der inneren Körperbelastung mit Hilfe einer Bestimmung von DDT im Blut (sog. Humanbiomonitoring) in Erwägung gezogen werden, um eine nicht ausschließbare über das normale Maß hinausgehende Belastung beurteilen zu können. ❐

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 89–92 © Springer-Verlag 1999

Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

In seiner Sitzung am 16. September 1998 hat der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit die folgende Stellungnahme verabschiedet:

Filtration von zellulären Blutpräparaten

Die indikationsbezogene Leukozytendepletion zellulärer Blutpräparate, z. B. durch Anwendung von Filtrationstechniken, ist medizinisch unumstritten. Aufgrund der Einführung einer generellen Filtration zellulärer Blutpräparate in mehreren europäischen Ländern, z. B. Frankreich, Irland und Portugal sowie der wissenschaftlichen Diskussion um die potentielle Übertragbarkeit von Prionen durch Blutpräparate via Lymphozyten ist die Einführung der generellen Filtration politisch auch in der Bundesrepublik Deutschland in zunehmender Diskussion. Aus Sicht des pharmazeutischen Herstellers sowie aus wissenschaftlicher und medizinisch/ärztlicher Sicht ergeben sich hierzu nach derzeitigem Wissensstand folgende Pro- und Contra-Aspekte für die Einführung der Filtration.

◆ Pro

Argumente für die Einführung einer Filtration

1. Die Methode der Filtration zellulärer Blutpräparate führt zu einer effektiven Abreicherung von Leukozyten. Sie hat sich indikationsbezogen klinisch, z. B. bei der Transfusion immunsupprimierter und chronisch transfusionsbedürftiger Patienten, bewährt.

2. Technisch stehen mit den modernen Systemen effektive und schonende Verfahren zur Leukozytendepletion zur Verfügung. Sie erbringen eine gleichmäßigere Arzneimittelqualität als die verschiedenen konventionellen Verfahren zur Herstellung der buffy coat-freien Erythrozyten- bzw. Thrombozytenkonzentrate. Die Qualität der Zellpräparate sowie die Lagerbeständigkeit bleiben erhalten. Vorübergehend unterschiedliche Einflüsse auf die Zellqualität wie eine initial erhöhte Hämolyserate bzw. geringgradig verstärkte Komplementaktivierung bei der Filtration werden im Verlauf der Lagerung der Präparate wieder ausgeglichen.

3. Studien an perioperativ transfusionspflichtigen Patienten zeigen eine niedrigere Infektionsrate mit leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu konventionell hergestellten Präparaten. Dies deutet darauf hin, daß die Reduktion der Leukozytenkontamination zu einer verringerten Transfusions-assoziierten Infektionsrate führen kann.

4. Die Herstellung zellulärer Blutpräparate ist Arzneimittelherstellung. Ziel des pharmazeutischen Unternehmers muß es sein, die therapeutisch gewünschte Zellfraktion in der bestmöglichen Reinheit zu präparieren, wie dies nach dem aktuellen technischen Stand der Wissenschaft durchführbar ist. Aus dieser allgemeinen Feststellung ergibt sich die Notwendigkeit, nicht zum Arzneimittel zugehörige Blutbestandteile wie im Falle von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten Leukozyten z. B. Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten aus dem Präparat möglichst zu eliminieren. Im Hinblick auf die Qualität und Wirksamkeit der Arzneimittelwirkstoffe und aus medizinisch-ärztlicher

---

Dieses Papier wurde vom Arbeitskreis Blut am 16.9.1998 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Filtration von zellulären Blutprodukten" des Arbeitskreises Blut: Prof. Dr. Biscoping, Dr. Brüggen, Dr. Heiden, Prof. Dr. Kretschmer, Prof. Dr. Seifried (Federführung), Prof. Dr. Seitz, Prof. Dr. Dr. Schramm, Prof. Dr. Trobisch
Für den Arbeitskreis Blut: Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender, Prof. Dr. R. Kroczek, Geschäftsführer

Sicht ist im Regelfall kein negativer Einfluß der Leukozytendepletion bekannt.

5. Theoretische Überlegungen, klinische Studien und die klinische Erfahrung ergeben eine Fülle bewiesener und potentieller Vorteile gegenüber nicht-filtrierten Blutpräparaten bei der generellen Anwendung:

- Bessere Verträglichkeit
- Weniger allergische Reaktionen
- Geringere Alloimmunisierung
- Reduktion der Übertragung leukozytenständiger Bakterien und Viren, wie z. B. HTLV-1/-2 sowie der Herpesviren CMV, HHV-8

6. Erste Hinweise aus der Forschung ergeben derzeitig eine wissenschaftliche Einschätzung, nach der weder positiv noch negativ entschieden werden kann, ob Prionen beim Menschen mit blutständigen Lymphozyten assoziiert sind, im peripheren Blut zirkulieren und somit eine Übertragung durch zellhaltige Blutpräparate möglich ist. Insoweit könnte die Entfernung von Lymphozyten aus Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten dazu beitragen, das theoretische Risiko der Übertragung von Prionen zu reduzieren.

7. Die Filtration leistet, daß an Leukozyten assoziierte Viren, wie die oben genannten HTLV-1/-2, CMV und HHV-8 oder andere Herpesviren weitgehend aus dem Arzneimittel entfernt werden können. Eine eventuell einzuführende generelle Testung des Spenderblutes bezüglich HTLV-1/-2 bzw. CMV könnten gegebenenfalls entfallen. Ansonsten ohne die Einführung der Filtration zusätzlich entstehende neue Testkosten könnten durch Einführung der Filtration entfallen.

◆ Contra

Argumente gegen die Einführung einer Filtration

1. Bei Einführung einer generellen Filtration zellulärer Blutpräparate muß der Produktionsprozeß zur Herstellung der Präparate völlig umgestellt werden; es sind wesentliche technische und logistische Veränderungen erforderlich. Wichtige Herstellungsverfahren und -bedingungen müssen noch abgeklärt werden. Beispielsweise müßten in Einrichtungen, in denen Random-Thrombozytenkonzentrate hergestellt werden, unterschiedliche Herstellungsverfahren (Vollblutfiltration, Erythrozytenfiltration, Thrombozytenfiltration) etabliert werden. Weitere technische Erfordernisse wie z. B. der Zeitpunkt der Filtration oder die Temperatur (Kaltfiltration) müssen definiert werden.

2. Das Handling von mit Inline-Filtern versehenen Blutbeutelsystemen ist komplizierter als bei konventioneller Herstellung. Es ist nicht auszuschließen, daß beim Herstellungsprozeß unter Verwendung integrierter Filter häufiger Leckagen mit dem Risiko bakterieller Kontaminationen vorkommen können. Zur Klärung dieser Problematik müßten die Hersteller integrierter Blutbeutelsysteme entsprechende Daten liefern.

3. Lange Lagerzeit (18 Stunden) von Vollblut vor der Filtration bei 4°C bewirkt nach ersten Untersuchungen eine Abnahme des hochmolekularen Anteils des von-Willebrand-Faktors (vWF) im filtrierten Plasma. Obwohl aus klinischer Sicht eine geringgradige Verminderung der vWF-Aktivität die bisherige indikationsbezogene Verwendung des GFP nicht beeinträchtigen dürfte, müßte geprüft werden, ob die Lagerbedingungen vor der Filtration optimiert werden könnten und müßten. Nach Warmlagerung bei 22°C über vier Stunden geht die vWF-Aktivität nach jetzigem Kenntisstand nicht verloren.

4. In der Literatur sind hypotensive Reaktionen nach bed-site-Filtration von Plättchenkonzentraten bei Patienten beschrieben, die mit ACE (Angiotensin converting enzyme)-Hemmern behandelt werden. Dieser Effekt wurde auf die Akkumulation von Bradykinin zurückgeführt, das durch die Aktivierung des Kontaktsystems an negativ geladenen Filteroberflächen gebildet wird. Offenbar kommt es zu dieser Bradykininanreicherung in Gegenwart von ACE-Hemmern nur nach bed-site-Filtration. In-vitro-Messungen an Thrombozytenkonzentraten, die an Polyesterwatte mit negativ geladener Oberfläche filtriert wurden, ergaben einen raschen Bradykininabbau durch das ACE. Basierend auf den In-vitro-Messungen und auf den Erfahrungen mit der Transfusion filtrierter Thrombozytenkonzentrate kann davon ausgegangen werden, daß im Herstellungsprozeß filtrierte Blutkomponenten nicht zu hypotensiven Nebenwirkungen führen.

Schlußfolgerung

1. Vorausgesetzt, die angeführten möglichen medizinischen Nachteile wie Bradykinin-induzierte Hypotension und der Verlust an von-Willebrand-Faktor-Aktivität erweisen sich im Vergleich zum medizinischen Nutzen als unerheblich, ist eine generelle Einführung der Leukozytendepletion aus medizinisch/ärztlicher Sicht und aus Sicht des Arzneimittelherstellers wünschenswert. Die mit der Filtration verbundenen technischen und logistischen Schwierigkeiten sind bedeutend, jedoch nicht unlösbar.

2. Die Notwendigkeit einer generellen Leukozytendepletion erscheint nach heutigem Wissensstand wissenschaftlich nicht ausreichend belegt. Es gibt gesicherte und noch nicht gesicherte Indikationsbereiche. Unter Berücksichtigung der derzeitig verfügbaren wissenschaftlichen Literatur und der transfusionsmedizinisch klinischen Empirie ergibt sich zum jetzigen Zeitpunkt die in Tabelle 1 angeführte Beurteilung. Die in der Tabelle in den Punkten A-C aufgeführten Indikationen werden für klinisch notwendig erachtet. Erforderlich für die nicht ausreichend belegten möglichen Indikationen, bei denen plausible Gründe für den Einsatz einer Leukozy-

tendepletion sprechen, sind multizentrische klinische Studien an gut definierten Patientenkollektiven zur endgültigen Klärung, inwieweit der in Pilotstudien beschriebene Nutzen der Filtration tatsächlich erreicht werden kann.

3. Durch eine generelle Einführung der Filtration zellulärer Präparate entstehen erhebliche Kosten für das Gesundheitswesen. Die kalkulierte Größenordnung der zusätzlichen Filterkosten wird auf circa DM 150 Mio/Jahr geschätzt. Hinzu gerechnet werden müssen zusätzliche Personal- und Logistikaufwendungen. Für eine aussagefähige, gesundheitsökonomische Betrachtung liegen momentan noch keine ausreichenden Daten vor; sie müssen in absehbarer Zeit vordringlich erarbeitet werden.

4. Grundsätzlich soll keine bed-site-Filtration unter Einbeziehung ständig wechselnder Personen und unter nichtstandardisierbaren Bedingungen stattfinden. Für die Regelversorgung ist daher die Filtration beim Arzneimittelhersteller vorzunehmen. In begründeten Einzelfällen kann davon abgewichen werden. Diese Fälle sind durch die jeweilige Transfusionskommission gemeinsam mit der arzneimittelherstellenden Institution festzulegen. ❑

Tabelle1
Indikationen zur Leukozytendepletion von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten vor Transfusion

A	**Gesicherte Indikationen**
	Ungeborene bei intrauteriner Transfusion
	Unreif Geborene
	Schwangere
	Patienten mit erforderlicher Langzeittransfusion (insbesondere hämato-onkologische Patienten)
	Patienten nach Immunisierung gegen leukozytäre Antigene
	Vorausgegangene febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)
	Stark immunsupprimierte Empfänger CMV-ungetesteter oder CMV-positiver zellulärer Blutpräparate[1]
	Patienten vor geplanter, während oder nach autologer oder allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation (Hochdosis-Chemotherapie)[1]
	Leukämiepatienten[1]
	Patienten mit aplastischer Anämie[1]
	Patienten mit schweren angeborenen Immundefekten[1]
	Patienten vor, während und nach Organtransplantation[1]
	HIV-Patienten[1]
	Patienten mit Morbus Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphom[1] (ohne Hochdosis-Chemotherapie)
B	**Empfohlen**
	Patienten mit vorausgegangenen unklaren Transfusionsreaktionen
C	**Empfohlene, nicht ausreichend belegte Indikationen**
	CMV-negative Kinder während Operationen an der Herz-Lungenmaschine und anderen Einsätzen einer extrakorporalen Membranoxygenierung
	CMV-positive Patienten mit angeborenem oder (auch medikamentös) erworbenem Immundefekt zur Prävention der Reaktivierung latenter CMV-Infektionen
	HIV-infizierte Patienten zur Prävention der Reaktivierung einer latenten HIV-Infektion
D	**Mögliche, nicht ausreichend belegte Indikationen**
	Perioperative Transfusion bei Patienten mit Kolonkarzinom oder septischer Operation zur Vermeidung postoperativer Infektionen
E	**Keine Daten**
	Gering immunkompromittierte Patienten[1]
	Patienten mit soliden Tumoren (ohne Hochdosis-Chemotherapie)[1]
	Patienten unter immunsuppressiver Therapie bei Autoimmunerkrankungen[1]
	Verbrennungspatienten[1]
	Polytraumapatienten[1]
F	**Keine Indikationen**
	Patienten mit kolorektalem oder Prostata-Karzinom zur Vermeidung von transfusionsassoziierten Tumorrezidiven
	Vermeidung postoperativer transfusionsassoziierter Infektionen bei aseptischen operativen Eingriffen
	Prophylaxe einer Graft versus Host Disease (GvHD)
	Prophylaxe einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion bei EBV-negativen erwachsenen und kindlichen Transfusionsempfängern

[1] *Patienten mit negativem oder unbekanntem CMV-Status*

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)

Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung der Salmonella Typhimurium Stämme MvP101 und MvP103 (HH104) mit Mutationen in den Genen sseD bzw. sseC

Salmonella Typhimurium wird gemäß § 5 Abs. 2 und 6 i.V.m. Anhang I Teil B GenTSV der Risikogruppe 2 zugeordnet, da dieser Organismus für den Menschen und verschiedene Tiere obligat pathogen ist.

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) hat bereits verschiedene *S. Typhimurium*-Mutantenstämme als Empfängerorganismen in die Risikogruppe 1 eingeordnet (siehe Stellungnahmen der ZKBS zur „Einstufung von *S. Typhimurium* LT2-Stämmen und von *S. Typhimurium*-Stämmen mit stabilen Mutationen in den Genen *aro*A, *gal*E oder *cya* und *crp* als Empfängerorganismen bei gentechnischen Arbeiten" sowie zur „Einstufung von zwei *Salmonella „enterica"*-Serovar *Typhimurium*-Impfstämmen für Hühner (Impfstoffe Zoosaloral H bzw. TAD Salmonella vac T), einem *Salmonella „enterica"*-Serovar-*choleraesuis*-Impfstamm für Schweine (Impfstoff Suisaloral) sowie einem *Salmonella „enterica"*-Serovar-*dublin*-Impfstamm für Rinder (Impfstoff Bovisaloral) als Empfängerorganismen bei gentechnischen Arbeiten").

Die *S. Typhimurium*-Stämme Mv P101 und MvP103 (HH104) enthalten stabile Mutationen in den Genen *sse*D bzw. *sse*C, die für Proteine des Typ III Sekretionssystems kodieren. Diese und weitere Gene, die für die systemische Infektion in Mäusen notwendig sind, sind in der Pathogenitätsinsel SPI2 lokalisiert. Homologien zu bekannten Genen von enteropathogenen *E. coli*- und *Yersinia-enterocolitica*-Stämmen lassen den Schluß zu, daß es sich bei den *sse*C- und *sse*D-Genprodukten offenbar um Transmembranproteine handelt.

Für die gezielte Herstellung der Mutantenstämme wurden die Gene *sse*D und *sse*C isoliert und mit Hilfe der Vektoren pUC18 bzw. pKS+ in *E. coli* K12 kloniert. Die Kanamycin-Resistenz-Kassette *aph*T wurde in das jeweilige Gen inseriert, wodurch im Gen *sse*D zusätzlich eine Deletion von ca. 40 bp entstand. Nach Subklonierung der mutierten Gene wurden die resultierenden Konstrukte in *E. coli* S17-1 transferiert und anschließend durch Konjugation auf den Wildstamm *S. Typhimurium* NCTC12023 (ATCC 14028s) übertragen. Durch Selektion auf Kanamycin-Resistenz entstanden Klone, die durch homologe Rekombination das intakte Gen gegen das mutierte Gen ausgetauscht hatten. Die Mutanten wurden durch PCR und Southern-Analyse charakterisiert. Beide Stämme sind in ihrer Virulenz stark abgeschwächt. Die LD_{50} bei intraperitonealer Injektion von Balb/c-Mäusen liegt bei $2–3\times10^6$, bei oraler Gabe liegt sie bei über 10^9 Bakterien, im Vergleich zu dem Wildtyp-Stamm mit einer LD_{50} von 6 (i.p.) bzw. $6{,}9\times10^5$ (oral) Bakterien.

Die beiden *S. Typhimurium* Stämme, die Mutationen in den Genen *sse*C oder *sse*D tragen, werden aufgrund ihrer stabilen Attenuierung in die Risikogruppe 1 eingeordnet, wenn sie bei gentechnischen Arbeiten als Empfängerorganismen eingesetzt werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Mutanten durch Klonierung von Fremd-DNA, die auch in einem Gemisch von DNA Sequenzen (z.B. Genbanken) vorliegen kann, zum Wildtyp komplementiert werden können. Gentechnische Arbeiten, bei denen bakterielle Nukleinsäuresequenzen in die Mutanten eingeführt werden, die die Überlebensfähigkeit der Bakterien erhöhen können oder die für Virulenzfaktoren anderer pathogener Bakterien kodieren, sind zur Einstufung der ZKBS vorzulegen. ❑

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 93-94 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Blutprodukte
Besorgnisse, Fortschritte, Zukunftsperspektiven

▲ **Prof. Dr. Rainer Seitz**
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Entwicklung der Bluttransfusion war von Anfang an mit einer gewissen Dramatik verbunden. Die erste in der Geschichte erwähnte (wenn auch nicht sicher verbürgte) Übertragung von Blut soll 1492 vorgenommen worden sein, um das Leben des Papstes Innozenz VIII. zu retten. Der gutgemeinte Versuch endete mit einem Desaster, denn nicht nur der kranke Papst, sondern auch die drei Spender, zehnjährige Knaben, kamen zu Tode [1]. Dieser Vorfall hat von Beginn an ein Zeichen gesetzt, daß der Umgang mit Blut als Arzneimittel größte Sorgfalt erfordert. Glücklicherweise hat er die spätere Entwicklung der Transfusionsmedizin nicht verhindert. Nach dem zweiten Weltkrieg nahm die Behandlung mit Blutprodukten einen stürmischen Aufschwung, u.a. durch die Entwicklung von Präparaten zur Behandlung der Bluterkrankheit. Ohne die modernen Blutprodukte wären viele lebensrettende Behandlungsmöglichkeiten, wie große chirurgische Eingriffe oder die Therapie von Leukämien, nicht denkbar.

Leider wurde die anfängliche Euphorie über die unstreitige Lebensverlängerung und die radikale Verbesserung der Lebensqualität vieler Patienten durch die massenhafte Übertragung von AIDS durch Blutprodukte zu Beginn der 80er Jahre jäh beendet. Diese traumatische Erfahrung wirkt auch heute noch nach, so daß die Sicherheit von Blutprodukten nicht nur in der medizinischen Fachwelt sondern auch in Politik und Öffentlichkeit höchsten Stellenwert hat.

Für die industrielle Herstellung von Blutprodukten wie Gerinnungsfaktoren wird Blutplasma aus zahlreichen Spenden zu einem Pool vereinigt. Solche Plasmaprodukte unterlaufen aus Sicherheitsgründen wirksame Prozeduren zur Viruselimination, es soll natürlich möglichst verhindert werden, daß infektiöse Spenden in einen solchen Pool gelangen. Die labilen Blutkomponenten zur Transfusion, wie z.B. Erythrozytenkonzentrate, können bislang nicht solchen Virusinaktivierungsverfahren unterzogen werden. In diesen Fällen hängt die Infektionssicherheit

Prof. Dr. Rainer Seitz
Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

ausschließlich von der Befragung und Untersuchung der Spender und der Testung ihres Blutes auf sog. Virusmarker ab. Diese Überlegungen zeigen bereits sehr deutlich, wie wichtig es ist, nicht kontaminiertes Blut von gesunden Spendern gewinnen zu können.

Der Gesetzgeber hat der oben dargestellten Bedeutung des Blutes durch Änderungen des Arzneimittelgesetzes und durch ein neugeschaffenes Transfusionsgesetz Rechnung getragen. Die Versorgung der Bevölkerung mit Blut und den daraus hergestellten Arzneimitteln hängt natürlich von der Bereitschaft zur Blutspende ab, so daß die Motivierung hierzu von fundamentaler Bedeutung ist. Sehr intensiv wird im nationalen und im Europäischen Rahmen an dem Ziel der Selbstversorgung und an der Erarbeitung und Harmonisierung von Vorschriften zur Erhöhung der Blutsicherheit gearbeitet. Im Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem die Zuständigkeit als Bundesoberbehörde für Blut und Blutzubereitungen übertragen wurde, ist die Abteilung für Hämatologie und Transfusionsmedizin eingerichtet worden, die u. a. mit der Zulassung von Blutprodukten befaßt ist. Die Testmethoden auf serologische Virusmarker sind weiterentwickelt worden und haben sich über die Spendertestung hinaus für epidemiologische Untersuchungen als wertvoll erwiesen. Als neue effektive Methoden zur Erkennung einer potentiellen Infektiosität noch vor der Nachweisbarkeit serologischer Marker werden Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) eingeführt. Vermehrtes Augenmerk [2] wird auf die Hygienestandards und die Sterilitätstestung bei der Herstellung von Blutkomponenten zu richten sein. Letzter und häufig härtester Prüfstein ist schließlich die Bewährung der Blutprodukte im klinischen Einsatz und die Erfassung von unerwünschten Wirkungen durch ein Hämovigilanzsystem.

„Der Umgang mit Blut als Arzneimittel erfordert größte Sorgfalt."

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Weiterentwicklungen der Technik werden auch in Zukunft die Herstellung, die Anwendung und den therapeutischen Stellenwert von Blut und daraus gewonnenen Arzneimitteln beeinflussen. Aktuell wird sehr intensiv über die Entfernung von Leukozyten aus den Blutkomponenten zur Transfusion, z.B. durch Filtration, diskutiert. Hierfür gibt es eine Reihe von Gründen: Es gibt einige Erreger, die Leukozyten befallen und mit diesen zusammen aus dem Blut entfernt werden können; dies wird derzeit auch für Prionen, wie den BSE-"Erreger", vorgeschlagen, aber kontrovers diskutiert. Die Leukozytendepletion kann die Transfusionen insgesamt verträglicher machen, ist jedoch andererseits kostspielig. Die in den letzten Jahren zunehmend genutzte Möglichkeit, blutbildende Stammzellen nicht nur aus Knochenmark, sondern auch aus dem peripheren Blut sowie aus Nabelschnurblut zu gewinnen, hat faszinierende neue Perspektiven eröffnet, sie stellt aber auch komplexe Anforderungen an Hersteller und Behörden. Eine weitere aktuelle Frage ist, ob wir in Zukunft durch Blutersatzstoffe eine neue unerschöpfliche Quelle für Transfusionen erschließen können.

Dieses Heft soll eine Standortbestimmung geben, die großen Anstrengungen zur Erhöhung von Sicherheit und Qualität der Blutprodukte beschreiben und Zukunftsperspektiven auf einigen aktuellen Feldern der Entwicklung aufzeigen.

Ihr Rainer Seitz

Literatur

1. Strengers PFW, van Aken WG(1998) **Blut: Von der Magie zur Wissenschaft.** Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford
2. AuBuchon JP, Kruskall MS(1997) **Transfusion safety: reallining efforts with risks.** Transfusion 37: 1211-1216

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 95–99 © Springer-Verlag 1999

F. von Auer • Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

Das neue Transfusionsgesetz

Eine Darstellung der wesentlichen Aspekte

Zusammenfassung

Das am 7. Juli 1998 in Kraft getretene Transfusionsgesetz (TFG) hat zum Ziel, die Bevölkerung mit sicheren Blutprodukten zu versorgen, das Vertrauen in das Transfusionswesen zu stärken und die Selbstversorgung mit Blut und Plasma zu fördern. Um dieses Ziel zu erreichen, regelt das Gesetz die wichtigsten Anforderungen für eine ordnungsgemäße Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie für eine sichere Anwendung von Blutprodukten. Darüber hinaus legt es Regeln für ein Rückverfolgungsverfahren fest, schreibt die Sammlung epidemiologischer Daten in den Spenderkollektiven vor, stellt den Arbeitskreis Blut auf eine gesetzliche Grundlage, ändert die Sachkenntnisvorschriften im Arzneimittelgesetz und fördert mit einigen Vorschriften die Selbstversorgung mit Blut und Plasma.

Schlüsselwörter

Blut- und Plasmaspende · Transfusion · Qualitätssicherung · Chargenbezogene Dokumentation · Rückverfolgung · Arbeitskreis Blut · Sachkenntnis · Selbstversorgung

Am 7. Juli 1998 ist erstmals in Deutschland ein Transfusionsgesetz (TFG) [1] in Kraft getreten. Das Gesetz ist eingehend mit den Fachkreisen beraten worden und findet weitgehend Zustimmung.

Anlaß des TFG sind die unglücklichen und tragischen HIV-Infektionen durch Blutprodukte, die sich Anfang der 80er Jahre ereignet haben. Das Gesetz bildet einen vorläufigen Höhepunkt in der fachlichen Auseinandersetzung um ein sicheres Transfusionswesen. Davor bereits hat der Gesetzgeber mit dem HIV-Hilfegesetz für eine finanzielle Hilfe für die HIV-infizierten Personen gesorgt. Nachfolgend wird auf die wesentlichen Aspekte des TFG eingegangen.

Ziele und Strukturelemente des Transfusionsgesetzes

Ziel des TFG ist es vor allem, die Bevölkerung mit sicheren Blutprodukten zu versorgen. Hierzu sollen in erster Linie die Regelungen zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen beitragen. Vorschriften zur Anwendung von Blutprodukten werden zu mehr Sicherheit im Transfusionswesen führen. Das TFG kann mit seinen Standards das Vertrauen der Bevölkerung in das Transfusionswesen stärken.

„Ob die Menschen bereit sind, für ihre Mitmenschen Blut und Plasma zu spenden, hängt entscheidend vom Vertrauen ab."

Das TFG nimmt Rücksicht auf die Strukturen, die in Deutschland im Bereich des Transfusionswesens gewachsen sind. Sie werden grundsätzlich nicht angetastet. Das Blut- und Plasmaspendewesen gliedert sich in gemeinnützige und privatrechtliche Spendedienste und in Spendeeinrichtungen der Bundeswehr. Die Konkurrenz unter den Spendediensten fördert Innovation und Ideenreichtum. Das TFG gibt für die Blut- und Plasmaspende einen Rahmen vor und verschafft diesem wichtigen Medizinbereich einen besonderen Stellenwert.

Ein besonderes Strukturelement des TFG ist es, daß es grundsätzlich nur das Notwendigste regelt und die fachlichen Details der Regelung durch die Fachwelt überläßt. Der Gesetzgeber folgt damit einer Praxis, die in diesem Medizinbereich seit Jahrzehnten Gültigkeit hat. Das TFG sieht vor, daß die Bundesärztekammer den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik in Richtlinien festellt und mit Zustimmung des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlicht. Auf diese Weise wird gewährleistet, daß die sich rasch weiterentwickelnden Erkenntnisse flexibel und zügig standardisiert werden können.

Friedger von Auer
Bundesministerium für Gesundheit,
Am Propsthof 78a, D-53121 Bonn

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 95–99 © Springer-Verlag 1999

F. von Auer

Transfusion Law. An outline of the essential aspects

Summary

The purpose of the Transfusion Law, which came into force on 7 July 1998, is to ensure the supply with safe blood products, to reinforce the confidence in the blood transfusion system, and to support self sufficiency with blood and plasma. In order to reach this goal, the law regulates the essential reqirements for the adequate collection of blood and blood constituents, as well for safe usage of blood products. Moreover it lays down rules for look-back procedures, prescribes the collection of data on the epidemiology in donor populations, creates a legal basis for the advisory group ëArbeitskreis Blut', and fosters the self sufficiency with blood and plasma by several prescriptions.

Key words

Blood and plasma donation · Transfusion · Quality assurance · Batch-related documentation · Look-back · Arbeitskreis Blut · Knowledge of the subject · Self sufficiency

Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen

Ein Kernstück des TFG sind die Vorschriften zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen. Sie regeln die Aspekte der Herstellung von Blutprodukten. Der Begriff „Blutprodukte" ist definiert; er umfaßt Blutzubereitungen und Sera aus menschlichem Blut im Sinne des Arzneimittelgesetzes und Plasma zur Fraktionierung. Es finden grundsätzlich die Vorschriften des Arzneimittelrechts, insbesondere zur Herstellung, Zulassung und Überwachung sowie den Vorschriften des TFG Anwendung.

Versorgungsauftrag

Mit dem TFG soll neben der Sicherheit der Blutprodukte und ihrer Anwendung auch die Versorgung mit Blut und Plasma günstig beeinflußt werden. Deshalb wird den Spendeeinrichtungen gesetzlich die Aufgabe zugewiesen, Blut und Blutbestandteile zur Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu gewinnen (Versorgungsauftrag). Um den Versorgungsauftrag zu erfüllen, sind sie verpflichtet zusammenzuarbeiten, wie es in der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese bereits geschieht. Entscheidend ist, daß sich die Spendeeinrichtungen bei Versorgungsengpässen gegenseitig unterstützen und jeder Patient das Blutarzneimittel erhält, das er benötigt. Um dies sicherzustellen, muß die Zusammenarbeit in einer Vereinbarung zwischen den Spendeeinrichtungen festgelegt werden. Das kann überregional geschehen.

Das TFG betont ausdrücklich das Verdienst der Blut- und Plasmaspender für die Gemeinschaft. Der Gesetzgeber würdigt damit das Engagement in besonderer Weise und verleiht ihm die gesellschaftliche Anerkennung. Das Gesetz verlangt von den Spendeeinrichtungen, daß die Spender vertrauensvoll und verantwortungsvoll betreut werden.

Spendeeinrichtungen und die Spender-Tauglichkeit

Von den Vorschriften zu den Anforderungen an die Spendeeinrichtungen ist die Verpflichtung hervorzuheben, daß in der Spendeeinrichtung eine approbierte Ärztin oder ein approbierter Arzt mit besonderer Sachkunde für die medizinische Leitung zur Verfügung stehen muß. Damit ist ein wichtiges Qualitätserfordernis geregelt. Im übrigen wird nicht verlangt, daß die Gesamtleitung der Spendeeinrichtung einem Arzt übertragen werden muß.

„Vor der Freigabe der Spende müssen die Spender nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker untersucht werden."

Bei der Auswahl der Blut- und Plasmaspender steht die Verpflichtung im Vordergrund, daß die verantwortliche Person der Spendeeinrichtung dafür zu sorgen hat, daß die Spender vor der Freigabe der Spende nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf Infektionsmarker, mindestens auf HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus-Infektionsmarker untersucht werden. Diese Vorschrift ist eine Konsequenz aus zurückliegenden Ereignissen unkorrekten Testverhaltens. Die Verletzung dieser Vorschrift ist strafbewehrt. Was bei der Testung im einzelnen zu beachten ist und auf welche Infektionsmarker sonst noch getestet werden muß, ergibt sich aus den Richtlinien der Bundesärztekammer. Schließlich verlangt das Gesetz, daß die Tauglichkeit des Spenders bei jeder Blut- und Plasmaspende von einem Arzt festgestellt werden muß. Das sehen auch die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) [2] vor.

Aufklärung der Spender

Die Vorschriften zur Aufklärung und zur Einwilligung der Spender stützen im wesentlichen die bisherige Praxis gesetzlich ab und fixieren den ethischen Grundsatz der Freiwilligkeit der Spendeentnahme. Wichtig ist auch, daß die Spender über die mit der Spendeentnahme verbundene Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten aufge-

klärt werden müssen. Das erhöht für den Spender die Transparenz des Gesamtgeschehens.

Die Vorschriften zur Spenderimmunisierung für die Gewinnung von Plasma zur Herstellung von speziellen Immunglobulinen und die Vorschriften zur Vorbehandlung von Spendern zur Gewinnung anderer Blutbestandteile, wie zum Beispiel Blutstammzellen aus dem peripheren Blut, tragen ethischen und fachlichen Gesichtspunkten Rechnung. Es handelt sich um komplizierte und höchst anspruchsvolle Vorgänge [3], für die ein klarer gesetzlicher Rahmen vorgegeben wird. Die Regelungen lehnen sich an die zur klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz an. Insbesondere ist hervorzuheben, daß zu Beginn eines solchen Programms das zustimmende Votum einer nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission vorliegen muß, die für den das Immunisierungsprogramm durchführenden Arzt zuständig ist.

Über das Thema „Aufwandsentschädigung" für die Spendeentnahme ist viel diskutiert und geschrieben worden. Einigkeit besteht darin, daß eine Bezahlung der Spende nach Marktgesichtspunkten nicht in Betracht kommt. Das wäre unethisch und auch unter dem Gesichtspunkt „Spenderschutz" problematisch. Das TFG hat jedoch eine klare Entscheidung zugunsten einer Aufwandsentschädigung getroffen, die nach einem Votum des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit [4] begrenzt ist. Sie entschädigt den Spender für den Aufwand, den dieser z.B. mit der An- und Abreise hat. Das ist mit den Empfehlungen des Europarates vereinbar.

Die Vorschriften zur Spenderdokumentation dienen vor allem einer zuverlässigen Risikovorsorge und der ordnungsgemäßen Durchführung von Rückverfolgungsmaßnahmen. Die Datenschutzbestimmungen nehmen auf das informationelle Selbstbestimmungsrecht der Spender Rücksicht. Der Gesetzgeber hat allerdings entschieden, die Nutzung der Daten auch für die Verfolgung von Straftaten, die in engem Zusammenhang mit der Spendeentnahme stehen und für die behördliche Überwachung zuzulassen. Hierfür waren Gesichtspunkte des Spenderschutzes maßgeblich.

Richtlinien zum Transfusionswesen

Das TFG sieht vor, daß die Bundesärztekammer zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut nach Anhörung von Sachverständigen der relevanten Fach- und Verkehrskreise zu den wichtigsten Themen des Transfusionswesens Richtlinien erarbeitet. Dabei sollen die einschlägigen Empfehlungen der Europäischen Union, des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation berücksichtigt werden. Die Richtlinien stellen den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik fest.

„Die Richtlinien sind ein flexibles Instrumentarium, um die fachlichen Grundlagen jeweils an die Entwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen."

Halten sich die Ärzte an diese Richtlinien der Bundesärztekammer, so spricht laut Gesetz die Vermutung dafür, daß sie den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu den Anforderungen des Gesetzes eingehalten haben. Es handelt sich um eine widerlegliche Vermutung. Das heißt, daß trotz der Richtlinien die im Transfusionswesen handelnden Ärzte die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse verfolgen und sich danach richten müssen, wenn sie inzwischen allgemein anerkannter Standard sind. Auf der anderen Seite können auch Außenseitermethoden Gültigkeit haben, wenn sie wissenschaftlich begründet und validiert sind. Auf diese Weise wird neuen wissenschaftlichen Methoden Raum gegeben.

Anwendung von Blutprodukten

Im Rahmen der Anforderungen an eine ordnungsgemäße Anwendung von Blutprodukten ist die chargenbezogene Dokumentation der angewendeten Blutprodukte von entscheidender Bedeutung [5]. Erfahrungen mit Rückverfolgungsmaßnahmen lehren uns das. Das TFG sieht verbindliche Angaben zu Spender und Produkt vor. Zu beachten ist, daß die Dokumentationspflicht nicht nur im Hinblick auf die „klassischen" Blutprodukte besteht, sondern auch für gentechnisch hergestellte Plasmaproteine zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen gilt. Auch Humanalbumin ist dokumentationspflichtig, wenn es als arzneilich wirksamer Bestandteil eingesetzt wird. Dagegen sind Arzneimittel mit Albumin als Hilfsstoff (Stabilisator) nicht dokumentationspflichtig.

Die genannten Präparategruppen werden auch von den Vorschriften erfaßt, die das TFG für die Unterrichtungspflichten der Ärzte bei Verdacht auf schwerwiegende Nebenwirkungen von Blutprodukten vorsieht. Der mitteilungspflichtige Arzt muß in diesen Fällen nicht nur den phamazeutischen Unternehmer, sondern auch die zuständige Bundesoberbehörde unterrichten. Dabei sind Mindestangaben zum Patienten mitzuteilen, um einen Abgleich mit anderen Meldesystemen, wie z.B. nach dem Seuchenrecht, vornehmen zu können.

Eine weitere zentrale Vorschrift des TFG ist die Verpflichtung der Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, bis zum 7. Juli 2000 ein System der Qualitätssicherung nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzurichten.

„Bis Juli 2000 müssen in allen Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, transfusionsverantwortliche und -beauftragte Ärzte bestellt sowie in Krankenhäusern eine Transfusionskommission mit Akutversorgung eingerichtet werden."

Wie es die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) bereits seit 1996 vorsehen, müssen verbindlich ein transfusionsverantwortlicher und ein transfusionsbeauftragter Arzt bestellt und eine Transfusionskommission in Krankenhäusern mit Akutversorgung eingerichtet werden. Im

Rahmen des Qualitätssicherungssystems sind die Qualifikation und die Aufgaben der Personen, die im engen Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten tätig sind, festzulegen. Zusätzlich sind Grundsätze für die patientenbezogene Qualitätssicherung, wie zum Beispiel der fachübergreifende Informationsaustausch und die Dokumentation von Wirkungen und Nebenwirkungen, zu fixieren. Um die Einrichtung des Qualitätssicherungssystems zu erleichtern und zu vereinheitlichen, hat die Bundesärztekammer den gesetzlichen Auftrag, in Richtlinien Qualitätsstandards festzulegen.

Rückverfolgungsverfahren

Das TFG regelt wesentliche Elemente eines Rückverfolgungsverfahrens. Wenn bei einem Blut- oder Plasmaspender, einem Patienten oder einem Blutprodukt der begründete Verdacht der Infektion mit HIV- oder Hepatitis-Viren sowie mit anderen schwerwiegenden Erregern besteht, muß schnell gehandelt werden. Das Gesetz schreibt eine Reihe von Sicherheitsmaßnahmen vor, die ergriffen werden müssen, um die Quelle der Infektion zu ermitteln und weitere Übertragungen zu vermeiden.

Konkretisierungen der geforderten Anforderungen sind in Voten des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit [6] festgelegt. Die Einrichtungen der Krankenversorgung, die Spendeeinrichtungen und die anderen pharmazeutischen Unternehmer haben mit den Behörden von Bund und Ländern zusammenzuarbeiten, um die Ursachen von Infektionen zu ermitteln.

Zusammenstellung epidemiologischer Daten

Um die Sicherheit der Blutprodukte zu gewährleisten und um eine Übersicht über die Situation in der Europäischen Union zu erhalten, ist es unerläßlich, gesicherte epidemiologische Daten über das Blut- und Plasmaspenderkollektiv zu erheben. Das TFG verlangt von den Spendeeinrichtungen ab dem 7. Juli 1999 verbindlich die Angabe der Anzahl der spendenden Personen, die auf einen Infektionsmarker bestätigt positiv getestet worden sind. Die gewonnen Erkenntnisse sollen gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ermöglichen. Auch neue Infektionserreger können in das Testprogramm aufgenommen werden. Die Zusammenstellung der Daten durch das für Infektionskrankheiten zuständige Robert Koch-Institut gewährleistet ein Höchstmaß an Neutralität und Datenschutz.

Der Arbeitskreis Blut

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, der seit 1993 besteht, hat sich als Fachgremium außerordentlich bewährt. Er ist fester Bestandteil in der Struktur der Beobachtung und Weiterentwicklung der Standards im Transfusionswesen. Dieser Arbeitskreis ist mit dem TFG nunmehr gesetzlich verankert worden. Er berät die Behörden von Bund und Ländern und ist zusätzlich dasjenige Gremium, das bei dem Erlaß von Verordnungen nach dem TFG anzuhören ist. Die Zusammensetzung des Arbeitskreises ist heterogen und berücksichtigt alle relevanten Fachkreise, einschließlich der Patientenvertreter.

Änderungen des Arzneimittelgesetzes

Von den mit dem TFG vorgenommenen Änderungen des Arzneimittelgesetzes[7] sind die Sachkenntnisregelungen hervorzuheben. Das Gesetz enthält nunmehr differenzierte Sachkenntnisanforderungen für den Herstellungs- und Kontrolleiter, die an den unterschiedlichen Produkten ausgerichtet sind. Es handelt sich um Mindestanforderungen ohne Festlegung auf bestimmte Fachdisziplinen. Detailliertere Anforderungen können die Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts vorsehen.

Erwähnenswert ist auch, daß für die Herstellung und Prüfung von Eigenblutspenden eine „Kleine Herstellungserlaubnis" vorgesehen ist. Werden autologe Blutzubereitungen im Verantwortungsbereich einer Krankenhausabteilung hergestellt, geprüft und angewendet, so können Herstellungs- und Kontrolleiter eine Person sein. Damit wird es gerade kleineren Krankenhäusern ermöglicht, auch künftig Eigenblutspenden zu entnehmen.

Wichtig für die Behandlung von Hämophiliepatienten ist die gesetzliche Klarstellung, daß im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern, die eine seit langem anerkannte Therapieform darstellt, Gerinnungsfaktorenzubereitungen vom hämostaseologisch qualifizierten Arzt an seine Patienten unmittelbar abgegeben werden dürfen. Hiermit wird nicht nur eine rechtliche Unsicherheit beseitigt, sondern auch eine in ihrer Form einzigartige Therapie für eine schwer betroffene Patientengruppe gesetzlich abgesichert. Mehr Sicherheit ergibt sich dadurch, daß der Arzt bei auftretenden Komplikationen unverzüglich mit dem Patienten die Ursachen und das Produkt abklären kann.

Selbstversorgung mit Blut und Plasma

Nach den Ermittlungen des Bundesministeriums für Gesundheit ist Deutschland zwar bei den zellulären Blutbestandteilen Selbstversorger, nicht aber bei Plasma. Etwa 300 000 l Plasma müssen importiert werden, um den Bedarf an Plasma zur Herstellung von Plasmaprodukten zu decken. Der Gesetzgeber hat aus gutem Grund Vorkehrungen zur Förderung und Wahrung der Selbstversorgung mit Blut und Plasma getroffen. Es müssen die Kapazitäten geschaffen und erhalten werden, die Deutschland und Europa in der Blut- und Plasmaversorgung autark sein lassen. Grundlegend für jegliche Maßnahme zur Förderung der Selbstversorgung ist eine gesicherte Datenbasis. Das TFG enthält Vorschriften für ein koordiniertes Meldewesen, nach denen Angaben zum Umfang der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, der Herstellung, des Imports und Exports und des Verbrauchs von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen dem Paul-Ehrlich-Institut mitgeteilt werden müssen. Auch die Anzahl der Patienten

mit angeborenen Blutgerinnungsstörungen wird erhoben, um auch hierüber den Bedarf an Plasma besser einschätzen zu können. Die Daten werden auch zu Mitteilungen an die Europäische Kommission benötigt.

Das TFG sieht außerdem vor, daß Bund und Länder Maßnahmen ergreifen, um die Aufklärung der Bevölkerung über die Blut- und Plasmaspende zu fördern. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung hat im September 1998 unter der Schirmherrschaft des Bundesministers für Gesundheit eine auf mehrere Jahre angelegte Motivationskampagne gestartet. Es wirken die Träger der Spendeeinrichtungen sowie die Bundesärztekammer und die Deutsche Hämophiliegesellschaft mit. Ziel ist, die Anzahl der Blut- und Plasmaspender zu steigern, um auf diese Weise mehr Blut und Plasma zu generieren.

Unter dem Stichwort „Selbstversorgung" müssen auch die Vorschriften zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Blutprodukten gesehen werden. Es liegt auf der Hand, daß ein optimales Zusammenwirken zwischen dem behandelnden, dem transfusionsbeauftragten und dem transfusionsverantwortlichen Arzt dazu beisteuern kann, Blutprodukte rationaler und sparsamer anzuwenden. Beispiele aus der Praxis belegen das. Schließlich sind auch die Vorschriften zur Spenderimmunisierung ein Beitrag zur Selbstversorgung. Die für spezielle Immunglobuline benötigte Plasmamenge, die bisher ausschließlich importiert wird, kann künftig auf einer soliden gesetzlichen Basis in Deutschland gewonnen werden.

Literatur

1. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) vom 1. Juli 1998 (BGBl. I S. 1752)
2. Novellierte „Richtlinie zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion/Hämotherapie)" 1996 in Kraft. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) Deutscher Ärzteverlag, 1996; Bundesgesundhbl 1996; 39, 12: 468–489
3. Vgl. Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (Hyperimmunplasma), Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 48, 28. November 1997, S. C-2409, und zur Transplantation peripherer Blutstammzellen, Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 23, 6. Juni 1997, S. A-1584
4. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesgesundheitsamtes. Bundesgesundhbl 1993; 36, 12: 542
5. Vgl. Votum des Arbeitskreises Blut des Bundesminsiteriums für Gesundheit vom 14.5.1996. Bundesgesundhbl 1996; 39, 7: 276
6. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundhbl 1994; 37, 2: 513; 1995; 38, 9: 369; Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesminsiteriums für Gesundheit 1996; 39, 7: 276; 39, 9: 358
7. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018), zuletzt geändert durch das Gesetz vom 7. September 1998 (BGBl. I S. 2649)

Buchbesprechung

Hrsg.: G. Schorn

Medizinprodukte-Nomenklatur (UMDNS)

Stuttgart: WVG, 1997. 239 S., (ISBN 3-8047-1509-5), kart., DM 48,–

Die von Schorn herausgegebene deutsche Fassung des Universal Medical Devices Nomenklature System (UMDNS) stellt ein für das Medizinprodukte-Recht wesentliches, unverzichtbares Werk dar. Wird ein Medizinprodukt einer sog. CE-Kennzeichnung nach einer Richtlinie der EU in einem Vertragsstaat des Europäischen Wirtschaftsraums eingesetzt, so hat dies zur Folge, daß es in sämtlichen Vertragsstaaten des EWR verwendet werden darf. Die damit aufgeworfene Problematik der Schaffung einheitlicher internationaler Standards für Anzeigen und Mitteilungen wird gegenwärtig auf der Grundlage der Nomenklatur UMDNS gewährleistet. Sie wird insbesondere vom Europäischen Komitee für Normung (CEN) empfohlen, die insoweit im Auftrag der Europäischen Kommission handelt und die beabsichtigt, in Zusammenarbeit mit der Internationalen Organisation für Normung (ISO) eine Nomenklatur als Europäische Norm, die zugleich weltweiter Standard sein wird, zu erstellen.

Die „Medizinprodukte-Nomenklatur (UMDNS)" behandelt in ihrem zentralen Teil den Text der deutschsprachigen Fassung der UMDNS, die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des BMG herausgegeben ist und als Bearbeitungsstand den 1. September 1996 aufweist. Sie gibt in alphabetischer Auflistung ca. 5.000 Hauptbegriffe der UMDNS mit zusätzlichen Verweisen wieder. Weitere Teile sind Hinweisen auf Anzeigen und Mitteilungen nach dem MPG und der Benennung der einschlägigen Adressen gewidmet. Dem Buch ist eine Diskette (3,5 Zoll, Version 1.0, Stand: 1. September 1996) zum EDV-gestützten Einsatz beigefügt. Die Nomenklatur ist amtlich empfohlen. Ihre besondere Bedeutung liegt nicht in ihrer Geltung als Vorläufer der noch in Entwicklung stehenden weltweiten Nomenklatur. In jedem Falle bietet sie sich zur international eindeutigen Bezeichnung von Medizinprodukten sowohl im Schriftverkehr und Publikationen, aber auch beim Aufbau von Katalogen, Listen und Lagerorganisationen an. Sie wird dem mit Aufgaben im Rahmen des MPG befaßten Personenkreis bald unentbehrlich sein. Das Buch ist nicht nur leicht zu handhaben, sondern im ganzen konsequent durchdacht und äußerst systematisch aufgebaut. Dem Leser sei die Lektüre des einführenden Teils (S. 3-7) empfohlen, der den sofortigen „Einstieg" in die praktische Arbeit ermöglicht. Die Medizinprodukte-Nomenklatur (UMDNS) richtet sich an alle mit Medizinprodukten befaßten Stellen, namentlich Hersteller, Händler, Betriebe, Anwender und Betreiber oder Behörden, an wissenschaftliche Einrichtungen, Prüfstellen und Berater. Sie ist nicht nur zu empfehlen, sondern ist für den genannten Personenkreis unverzichtbar.

G. Schneider (Chemnitz)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 100–104 © Springer-Verlag 1999

R. Kroczek[1] • R. Burger[1] • R. Seitz[2] • [1]Robert Koch-Institut, Berlin • [2]Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Regelung des Blutspendewesens

Nationale und Europäische Einrichtungen, Vorschriften und Empfehlungen im Bereich der Transfusionsmedizin und Hämotherapie

Zusammenfassung

Dieser Beitrag beschreibt die verschiedenen nationalen und europäischen Institutionen, Kommittees, Zulassungsbehörden und Richtlinien, die das deutsche Transfusionssystem regulieren und die für dessen Qualitäts- und Sicherheitsstandards zuständig sind. An erster Stelle steht das „Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz)" vom 1. Juli 1998. Ein weiteres Regelungselement stellen die „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)" dar, welche vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam herausgegeben werden. Als ein weiteres Gremium beschäftigt sich der „Arbeitskreis (AK) Blut" mit dem Stand der Technik und Wissenschaft in der Transfusionsmedizin und Hämotherapie. Kompetenzen und Zuständigkeiten der unterschiedlichen Bundes- und Landesbehörden und deren Interaktionsebenen mit den medizinischen Fachgesellschaften werden dargelegt. Schließlich werden die europäischen Organisationen und Kommittees sowohl des Europarates wie auch der Europäischen Union vorgestellt, die an der Erarbeitung europaweiter Standards und Richtlinien für die Transfusionsmedizin beteiligt sind.

Gesetzliche Regelungen und Richtlinien

Die Praxis der Transfusionsmedizin wird durch verschiedene Regelwerke bestimmt. An erster Stelle steht das „Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens" (Transfusionsgesetz) vom 1. Juli 1998 (siehe auch den Beitrag von F. von Auer in diesem Heft). Das Gesetz nimmt Bezug auf die Spenderauswahl, den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen, auf die Qualitätssicherung, das Meldewesen sowie auf andere Teile des Transfusionswesens. Einige der in diesem Gesetz erfaßten Aspekte werden nur in einer generellen Weise durch dieses Gesetz geregelt. Insbesondere gilt dies für die Beschreibung des anerkannten Standes der Wissenschaft und Technik zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen. Hier verweist das Gesetz auf die „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)", welche vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeinsam herausgegeben werden.

An der Abfassung dieser Richtlinien, die alle drei bis vier Jahre novelliert werden, arbeiten vor allem klinische Experten, aber auch Träger der Blutspendeeinrichtungen, Pharmazeutische Unternehmer, Krankenkassen sowie die zuständigen Behörden von Bund und Ländern mit. Die Richtlinien nehmen detailliert Stellung zu personellen und räumlichen Voraussetzungen für die Blutspende, zur regelgerechten Herstellung von Blutpräparaten sowie auch zur klinischen Transfusion von heterologem Blut und labilen (zellulären) Blutkomponenten. Auch die Transfusion von autologem Blut wird von den Richtlinien der Bundesärztekammer behandelt. Insgesamt ist der Schwerpunkt dieser Richtlinien, die sich primär an den transfusionsmedizinisch tätigen Arzt wenden, die Gewinnung und Anwendung von zellulären Blutkomponenten. Aufgrund des Transfusionsgesetzes erhielt das Dokument einen erhöhten Stellenwert und wird derzeit einer gründlichen Revision unterzogen. Die überarbeitete Fassung wird voraussichtlich im Sommer 1999 fertiggestellt, sie soll einen neuen Titel erhalten: „Richtlinien zur Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutprodukten".

Die Diskussionen der letzten Jahre haben ergeben, daß auch für die klinische Anwendung von aus Blut hergestellten stabilen Komponenten, wie z.B.

Prof. Dr. Richard Kroczek
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 100–104 © Springer-Verlag 1999

R. Kroczek · R. Burger · R. Seitz

Regulation of the German transfusion medicine system. National and European institutions, guidelines and regulations in the area of transfusion medicine and haemotherapy

Summary

This article describes the various national and European institutions, committees, guidelines and regulatory bodies shaping and safeguarding the standards of the German transfusion medicine system. It refers to the content of the Transfusion Medicine Act issued in 1998 by the German parliament, the national guidelines of the German Medical Association, and the work of the „Arbeitskreis Blut", a working party on acute issues arising in the transfusion medicine area. It covers the way the various German federal (Ministry of Health, Paul-Ehrlich-Institut, Robert Koch-Institut) and land regulatory bodies interact with experts of the various German Medical Societies to ensure a high medical standard within the transfusion medicine system. Finally, it describes the European organizations and committees, both within the Council of Europe and the European Union, which are involved in shaping European standards and guidelines in transfusion medicine.

Albumin oder Faktor VIII, bei den Ärzten ein dringender Informationsbedarf besteht. Aus diesem Grunde hat der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer 1995 die „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten" erarbeitet. In diesen Leitlinien wird zu gesicherten Indikationen für die Gabe einzelner Blutkomponenten Stellung genommen; hier werden auch exakte Dosierungsempfehlungen angegeben. Das Ziel dieser primär an den klinisch tätigen Arzt gerichteten Empfehlungen ist es, für die Anwendung von Erythrozyten, Thrombozyten und stabilen Blutkomponenten einen allgemein anerkannten medizinischen Standard zu setzen.

Der Arbeitskreis Blut und die Zusammenarbeit der verschiedenen Institutionen, Fachgesellschaften und sonstigen Beteiligten

Als ein weiteres Gremium beschäftigt sich der „Arbeitskreis (AK) Blut" mit dem Stand der Technik und Wissenschaft in der Transfusionsmedizin und Hämotherapie. Während die Richtlinien der Bundesärztekammer im Abstand von einigen Jahren zusammenfassend die anerkannten Standards beschreiben, setzt sich der AK Blut mit akuten Fragestellungen und Entwicklungen im Zusammenhang mit Blut und Blutprodukten auseinander.

Dieses Expertengremium, berufen durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), hat laut Transfusionsgesetz die Aufgabe, das Ministerium und die zuständigen Länder- und Bundesbehörden zu beraten. In dem am RKI in Berlin angesiedelten AK Blut werden vom BMG Vertreter der Blutspendeeinrichtungen, Experten für Infektionserreger, klinisch tätige Ärzte, Experten verschiedener Fachverbände, der Industrie, der Bundesärztekammer, der Länderbehörden sowie Vertreter der Patienten berufen. Bei den ca. sechs jährlichen Tagungen behandelt der AK Blut aktuelle Problemstellungen in der Transfusionsmedizin (z.B. die Einführung neuartiger Testverfahren für Blutspenden, die Bewertung neu identifizierter Infektionskrankheiten im Kontext der Transfusionsmedizin, etc.).

Aufgaben des AK Blut

Die Arbeit des AK Blut und der aus seinen Reihen zu besonderen Themenschwerpunkten gebildeten Untergruppen schlägt sich auf mehreren Ebenen nieder.

Stellungnahmen

Einerseits werden zu vielfältigen Fragen Stellungnahmen erarbeitet, die den aktuellen Stand des Wissens in einem Sachgebiet zusammenfassen. Diese Stellungnahmen (z.B. Stand des Wissens zur Filtration von zellulären Blutprodukten) werden im Deutschen Ärzteblatt, in der Zeitschrift „Infusionstherapie und Transfusionsmedizin" sowie im „Bundesgesundheitsblatt" publiziert.

Handlungsempfehlungen

Neben den Stellungnahmen erarbeitet der AK Blut „Voten", die charakteristischerweise Handlungsempfehlungen darstellen (z.B. Votum zu Mindestvoraussetzungen für Eigenblutherstellung). Diese Voten werden im „Bundesgesundheitsblatt" veröffentlicht, sind aber auch über die Internet-"Homepage" des Robert Koch-Instituts einsehbar (http://www.rki.de/GESUND/GESUND.HTM). Die Voten des AK Blut geben den jeweils aktuellen Stand des Wissens und der Technik wieder. Aufgrund ihrer hohen wissenschaftlichen Qualität finden sie eine Richtlinien-vergleichbare Akzeptanz und werden gewöhnlich bei der nächstfolgenden Aktualisierung der Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Institutes berücksichtigt. Aufgrund seiner Fähigkeit zur schnellen und gleichzeitig fachlich fundierten Reaktion auf neue Entwicklungen konnte der AK Blut in den letzten Jahren viele für die Optimierung der Transfusionsmedizin wichtige Maßnahmen kompetent erörtern und in konkrete Handlungsempfehlungen umsetzen, die in vielen Fällen eine Schrittmacherfunktion auf europäischer Ebene hatten (z.B. Votum: „Mindestanforderungen

zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten“).

Zusammenarbeit mit medizinischen Fachgesellschaften

Einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Erarbeitung von Empfehlungen – sowohl in den Kommissionen der Bundesärztekammer wie auch im AK Blut – haben die einzelnen medizinischen Fachgesellschaften, u.a. die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, die Gesellschaft für Virologie, die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, sowie die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Damit transfusionsmedizinisches Wissen wirksam in die Praxis umgesetzt werden kann, regte der AK Blut an, an allen klinischen Einrichtungen transfusionsmedizinisch verantwortliche Personen zu integrieren. Der Gesetzgeber hat diese Empfehlung aufgenommen und im Transfusionsgesetz verankert. Demnach müssen an allen Krankenhäusern, je nach Versorgungsgrad, „transfusionsverantwortliche Personen“, „transfusionsbeauftragte Personen“, im Falle von Krankenhäusern mit Akutversorgung „Transfusionskommissionen“ benannt bzw. eingerichtet werden. Diese Personen bzw. Gremien, mit entsprechenden Kompetenzen ausgestattet, sind Teil eines Qualitätssicherungssystems, das die sichere und sachgerechte Anwendung von Blutprodukten in der Klinik gewährleisten soll.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als oberste Zulassungs- und Kontrollbehörde

Die Richtlinien der Bundesärztekammer wie auch die Voten des AK Blut werden unter Beteiligung von zahlreichen nichtbehördlichen Fachleuten und Gremien erarbeitet. Demgegenüber steht die Arbeit des PEI in Langen, der zuständigen Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des BMG.

Aufgaben des PEI

Das PEI ist verantwortlich für die Zulassung und Prüfung von instabilen (zellulären) und stabilen Blutprodukten in der Bundesrepublik Deutschland. Aufgrund seiner eigenen experimentellen Expertise ist das PEI in der Lage, verschiedene Herstellungsverfahren zu beurteilen und die Qualität von Blutprodukten direkt zu untersuchen. Bei der im Arzneimittelgesetz geregelten Zulassung von labilen wie auch von stabilen Blutprodukten als Fertigarzneimittel durch das PEI spielt die Beurteilung der einzelnen Herstellungsverfahren, z.B. von Schritten zur Virusinaktivierung, eine große Rolle.

Da gewisse Sicherheitsaspekte wie die Entwicklung von Hemmkörpern oder thrombotischen Komplikationen unter der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren bisher nicht mit Laboruntersuchungen der Konzentrate beurteilbar sind, müssen auch aussagefähige klinische Studien vorgelegt werden. Alle aus Plasmapools in industriellem Maßstab hergestellten stabilen Blutprodukte unterliegen seit Anfang 1996 der staatlichen Chargenprüfung. Die einzelnen Chargen werden erst nach Überprüfung der Herstellungsunterlagen (u.a. Dokumentation der Plasmaherkunft) und Labortestung für den Verkehr freigegeben. Durch die Mitarbeit in den Kommissionen der Bundesärztekammer, durch Teilnahme an den Diskussionen des AK Blut (hier allerdings ohne Stimmrecht), vor allem aber durch seine exekutiven Funktionen, nimmt das PEI eine Schlüsselposition für die Funktion und Weiterentwicklung des transfusionsmedizinischen Systems in Deutschland ein. Hier werden auch Meldungen über unerwünschte Nebenwirkungen von Transfusionen und Blutprodukten erfaßt und ausgewertet, zu denen gehören auch vereinzelt Übertragungen von Infektionen. Während die Auswertung der Umstände einzelner Infektionsübertragungen durch Blutprodukte dem PEI obliegt, erfolgt die epidemiologische Analyse der Testung aller Blutspenden auf Infektionsmarker durch das RKI in Berlin.

Die Zulassung von aus Blut hergestellten Fertigarzneimitteln – als solche gelten sowohl Blutkomponenten zur Transfusion wie Erythrozytenkonzentrate als auch die industriellen Plasmaprodukte – erfolgt zentral durch das PEI. Die Erteilung der Herstellungserlaubnis und die Überwachung der einzelnen Hersteller (Blutspendeeinrichtungen, transfusionsmedizinische Einrichtungen mit Herstellungserlaubnis in Kliniken und industriellen Betriebe) erfolgt dezentral in der Verantwortung der Bundesländer, deren Experten Inspektionen vor Ort vornehmen. An den Kontrollen der Behörden der Bundesländer werden auch Experten des PEI beteiligt. Aufgrund ihrer weitgehenden exekutiven Vollmachten sind die Länderbehörden in der Lage, die Einhaltung der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, des Transfusionsgesetzes, der Auflagen des PEI sowie auch der verschiedenen Richtlinien im Bereich der Transfusionsmedizin wirksam zu überwachen. Gerade die korrekte Umsetzung einzelner Regelungen und Erkenntnisse in die Praxis ist für die Funktion der Transfusionsmedizin insgesamt von ganz zentraler Bedeutung.

Europäische Gremien und Richlinien

Das nationale Regelwerk der Transfusionsmedizin ist eng mit entsprechenden internationalen Gremien und Institutionen verzahnt, in denen deutsche Sachverständige intensiv mitarbeiten. So entsendet das RKI einen Vertreter in das transfusionsmedizinische Expertengremium des Europarates in Straßburg. Dieses heute zehnköpfige Expertengremium („Bureau des „Committee of Experts on Blood Transfusion and Immunohaematology (SP-HM)“) ist ein Exekutivausschuß des SP-HM-Plenums, dem transfusionsmedizinische Experten der Länder Europas angehören, die dem Europarat beigetreten sind (derzeit 40 Länder). Von dem Bureau des SP-HM beauftragt, erarbeitet eine Untergruppe (SP-R-GS), der transfusionsmedizinische Experten aus 20 Ländern Europas angehören, auf regelmäßiger Basis europäische Empfehlungen für die Transfusionsmedizin („Guide to the preparation, use and quality assurance of blood

components"), die dem Inhalt nach in etwa den Richtlinien der Bundesärztekammer entsprechen. Der „Guide" wird alljährlich aktualisiert herausgegeben und soll demnächst auch in einer Internet-Version zur Verfügung stehen. Mit dieser permanenten Novellierung wird erreicht, daß dieser einen sehr aktuellen transfusionsmedizinischen Standard widerspiegelt. In vielen Ländern Europas wird aus diesem Grund der „Guide" des Europarates als der alleinige nationale Standard verwendet, so z.B. in der Schweiz. Die mehrmaligen Zusammenkünfte der Mitglieder des SP-HM Bureau im Jahr stellen sicher, daß auf europäischer Ebene ein guter Informationsaustausch über aktuelle Entwicklungen in den einzelnen Ländern stattfindet. Mit zusätzlichen zahlreichen Aktivitäten bemüht sich zudem das SP-HM Gremium, den neuen Mitgliedsländern des Europarates bei der Weiterentwicklung der Transfusionsmedizin zu assistieren. Die Regelung der stabilen, industriellen Blutprodukte erfolgt durch verschiedene Einrichtungen.

Prüfungsvorschriften

Ebenfalls im Rahmen des Europarates mit Sitz in Straßburg angesiedelt ist eine Institution namens „European Department for the Quality of Medicines (EDQM)". Der Kern dieser Institution ist die Europäische Pharmacopoe (EP), die zu allen industriell hergestellten Medikamenten, also auch den stabilen Blutprodukten, als „Monographien" bezeichnete, detaillierte Prüfvorschriften herausgibt. Diese Monographien haben eine unmittelbare und verbindliche Gültigkeit als Qualitätsvorschriften. Inzwischen verzichten die der Europäischen Pharmacopoe angeschlossenen Staaten (z.Zt. die 40 Mitglieder des Europarates sowie Beobachterländer), also auch Deutschland, auf die Erarbeitung eigenständiger Arzneibücher. Die Monographien werden von Expertengruppen erarbeitet und weiterentwickelt.

Für Blutprodukte ist die Gruppe 6B zuständig, der als deutsches Mitglied ein Experte des PEI angehört. Eine wichtige Unterabteilung des EDQM ist das sog. „Official Medicines Control Laboratory (OMCL) Network", das es sich zur Aufgabe gemacht hat, die staatliche Chargenprüfung in der Europäischen Union (EU) zu koordinieren und zu harmonisieren. Obwohl mit der Europarat-Institution Euopäische Pharmacopoe sozusagen organisatorisch „unter einem Dach", arbeitet das OMCL-Network also im Auftrag der EU-Kommission.

Weitere Funktionen

War früher die Europäische Union ein im wesentlichen wirtschaftlicher Zusammenschluß, so wurde die EU in Brüssel durch den Vertrag von Amsterdam mit zusätzlichen Aufgaben beauftragt. So hat am 29.7.1998 der RAT der EU (nicht zu verwechseln mit dem Europarat!) eine Empfehlung „über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft" veröffentlicht. Die EU entfaltet auch rege Aktivitäten zur Förderung der Selbstversorgung mit Blutprodukten.

Im Jahre 1995 wurde im Rahmen der zunehmenden Vereinheitlichung der Regelungen zur Arzneimittelzulassung in London die „European Medicines Evaluation Agency" (EMEA) gegründet (Übersicht bei Blasius H (1996) Deutsche Apotheker Zeitung; 136: 21–36). Diese europäische Behörde hat die Funktion, europäische Zulassungsverfahren zu ermöglichen und zu begleiten. Die Grundlage hierfür wurde durch die „Verordnung des Rates der EU 2309/93 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln" geschaffen. Die EMEA arbeitet nach dem Prinzip der Subsidiarität und „bündelt" sozusagen die Tätigkeit der nationalen Zulassungsbehörden im Sinne eines Projektmanagements. Seit 1.1.1998 werden Europäische Zulassungsverfahren entweder als „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung" (auch als dezentrales Verfahren bezeichnet) oder als zentralisiertes Verfahren durchgeführt. Letzteres Verfahren wird bei innovativen Produkten, z.B. rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktoren, angewendet und von den Behörden zweier Mitgliedsstaaten (Rapporteur und Co-rapporteur) getragen. Die abschließende wissenschaftliche Beurteilung von Humanarzneimitteln erfolgt in dem Spezialitätenauschuß „Committee for Proprietary Medicinal Products" (CPMP), dem Experten aller EU-Mitgliedsstaaten angehören. Der Vollzug der Zulassung obliegt der EU-Kommission. Der CPMP formuliert auch wichtige Papiere zu allen Fragen moderner Arzneimittel, die z.B. als „Note for Guidance", oder „Points to Consider" bezeichnet werden und formell Empfehlungscharakter haben, aber von großem Einfluß sind. In dieser Funktion wird der CPMP durch ständige Arbeitsgruppen unterstützt, wie z.B. die sog. „Biotechnology Working Group", die z.B. die „Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products (CPMP/BWP/ 269/ 95, rev. 2)" erarbeitet hat. Eine wichtige Überwachungsfunktion übt die „Pharmacovigilance Working Party" aus. Die wesentlichen Dokumente und viele Informationen über die EMEA sind im Internet einsehbar (Startseite unter http://www.eudra.org/emea.html; auch zu erreichen über die Homepage des PEI unter http://www.pei.de). Sowohl der „Guide" des Europarates wie auch die Recommendations des Rates der EU und die CPMP-Guidelines haben in der Bundesrepublik im Bereich der Transfusionsmedizin Empfehlungscharakter.

Nationale und europäische Richtlinien

Die wesentliche nationale Richtschnur für den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik bleiben für die labilen Blutkomponenten derzeit weiterhin die Richtlinien der Bundesärztekammer und des PEI wie auch entsprechende Voten des AK Blut.

„Nur in Fällen, die von nationalen Richtlinien nicht erfaßt werden, sind die Festlegungen der supranationalen europäischen Gremien wesentlich."

In einigen wenigen zentralen Punkten (z.B. Gesamtspendevolumen bei der Plasmapherese pro Spender und Jahr) gibt es zwischen den deutschen und den europäischen Richtlinien Unterschiede. Ansonsten weichen die einzelnen Dokumente nur noch in wenigen Details voneinander ab, da sie über die Jahre weitgehend angeglichen worden sind. Dieser Prozeß der Harmonisierung schreitet weiter voran, so daß in nicht allzu ferner Zukunft möglicherweise die einzelnen nationalen Richtlinien im Bereich der Transfusionsmedizin durch supranationale Regelwerke, die auf die Besonderheiten der einzelnen Länder eingehen, gänzlich ersetzt werden. Dieser Prozeß wird auch durch direkte Zusammenarbeit der nationalen Oberbehörden beschleunigt, so z.B. des PEI mit dem französischen Pendant, der Agence France du Sang.

Literatur

1. **Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) vom 1.Juli 1998"** (Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998, Teil I, Nr. 42)
2. **„Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion** (Hämotherapie)". Köln: Deutscher Ärzteverlag, ISBN 3-7691-0341-6
3. **„Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten"** (1995) Köln: Deutscher Ärzteverlag
4. **Voten des „Arbeitskreis Blut".** Veröffentlicht jeweils im Bundesgesundheitsblatt" und im Internet unter http://www.rki.de/GESUND/GESUND.HTM
5. **„Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components".** Council of Europe Publishing, 4th edition 1998, ISBN 92-871-3530-4 (erhältlich bei UNO-Verlag, Poppelsdorfer Allee 55, D-53115 BONN, Fax: 0228/217 492)

Buchbesprechung

E. Deutsch

Medizinrecht. Arztrecht, Arzneimittelrecht und Medizinprodukterecht.

3., vollst. überarb. u. erw. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1997. 713 S., (ISBN 3-540-62641-7), geb., DM 198,–

Das von Erwin Deutsch nunmehr in 3. Auflage verfaßte Werk vereint die Gebiete Arztrecht, Arzneimittelrecht und Medizinprodukterecht zusammenfassend unter dem Titel „Medizinrecht". Das Vorhaben, die Eckpfeiler des Medizinrechts – drei sich aus unterschiedlichen Ansätzen entwickelte Rechtsgebiete – in eine einheitliche Darstellung einzubinden, wirft eine scheinbar kaum zu lösende Problemstellung auf: während Arzneimittel- und Medizinprodukterecht gesetzlich geregelt sind, ist das Arztrecht weder Gegenstand eines einheitlichen Gesetzeswerks noch einem der „klassischen" Rechtsgebiete, wie z.B. Zivilrecht, Strafrecht oder öffentliches Recht, zuzuordnen. Überdies verhalten sich die genannten Aspekte des Medizinrechts, wie der Verfasser in seinem Vorwort plastisch umschreibt „wie sich überschneidende tektonische Schichten", bedürfen in der Tat mithin der systematischen und dogmatischen Durchdringung.

Das in Teil A. behandelte Arztrecht (S. 1-443) ist in seiner Vielfalt abschließend und umfassend dargestellt. In 21 Abschnitten erfaßt Deutsch, ausgehend von System und Grundlagen des Arztrechts, sämtliche hier einschlägigen Fragestellungen. Ohne insoweit eine Rangfolge bilden zu wollen, sei auf die vorzüglichen Darstellungen etwa zu den zwischen Arzt und Patient, aber auch zwischen Arzt und Krankenhausträger oder Versicherungen bestehenden Rechtsbeziehungen, auf den Abschnitt über „Einwilligung und Aufklärung" oder auf die Abhandlungen zum Haftungsrecht hingewiesen, die auch die Erörterung der Haftung des Klinikträgers wie des übergeordneten Arztes und die Problematik des Haftungsumfanges erfaßt. Das dem Werk zukommende hohe Maß an Praxisrelevanz zeigt sich nicht zuletzt im Rahmen der Abschnitte über „Beweis und Gutachten" oder über die bei den Ärztekammern eingerichteten Schlichtungsstellen und Gutachterkommissionen. Die Darstellung „verharrt" dabei keineswegs bei der isolierten Behandlung des Arztberufes, sondern legt mit der Einbeziehung namentlich der Parallelberufe „Zahnarzt" und „Tierarzt" sowie der Berufsgruppen Psychotherapeut, Heilpraktiker und Hebamme und der sog. Heilhilfsberufe jeweils in gesonderten Abschnitten gerade auch die Komplexität des Arztrechtes in eindrucksvoller Weise offen. Mit den Abschnitten über „Patientendaten", über „Sonderpersonen" (z.B. Kinder und Jugendliche, Bewußtlose), über „Psychisch Kranke und Behinderte" wendet sich Deutsch ebenso dem Schutz der durch ärztliches Handeln Betroffenen zu wie den einen Grenzbereich ärztlicher Tätigkeit ausmachenden Bereichen der Organtransplantation, des Probandenschutzes in der medizinischen Forschung (Ethik-Kommissionen) wie schließlich der Biomedizinischen Forschung, namentlich den Versuchen an Menschen.

Das Arzneimittelrecht ist in Teil B. (S. 445-649) umfassend behandelt. Deutsch legt etwa mit dem Abschnitt über „Funktionen, Geschichte und Quellen" die Grundlagen des Arzneimittelrechts anschaulich dar und eröffnet dem Leser den raschen Einstieg in die weitere Gesamtdarstellung dieses Rechtsgebietes, wie die Darstellung zu den Abschnitten „Arzneimittelbegriff", „Arzneimittelsicherheit", „Arzneimittelprüfung", „Arzneimittelverkehr" bis hin zur Einbeziehung der „Grundzüge des Apothekenrechts" belegt. Die eindrucksvolle Bandbreite der erfaßten Thematik wird etwa mit den Abschnitten „Arzneimittelwerberecht", „Arzneimittelhaftung", den relevanten Strafrechtsbestimmungen oder der Einbeziehung des Internationalen Arzneimittelrechts belegt.

Die Darstellung über das Medizinprodukterecht (Teil C., S. 651-678) öffnet schließlich den Blick auf Entwicklung, Grundlagen und Anwendungsbereiche des Medizinproduktegesetzes, Medizinprodukteverkehr und Beobachtung, Überwachung, Haftung und Sanktionen im Bereich der Medizinprodukte. Ein umfangreicher Anhang (Teil D., S. 679-696), der u.a. den Hippokratischen Eid und die maßgeblichen revidierten Deklarationen des Weltärztebundes über die Rechte des Patienten (Lissabon 1995) und über die biomedizinische Forschung am Menschen (Helsinki 1989) umfaßt, sowie Hinweise auf allgemein relevante Literatur runden das Werk ab.

Deutsch gibt dem Leser in 3. Auflage ein Handbuch über ein Rechtsgebiet zur Seite, das wie kaum ein anderes der Tendenz zunehmender Verrechtlichung unterliegt. Der Leser wird sich mit dem Buch, das sich im ganzen durch ein hohes Maß an Praktikabilität auszeichnet und durch klare Sprache besticht, sofort anfreunden. Das Werk ist systematisch aufgebaut, erfaßt die Fragestellungen abschließend und ist insgesamt benutzerfreundlich, wie gerade auch die häufige Verwendung von Fallbeispielen belegt. Eine eingehende Gliederung, die Einbeziehung eines genauen Sachregisters in Verbindung mit der Verwendung von Randziffern, die das komfortable Auffinden der jeweiligen Fragestellung ermöglichen, und schließlich der überaus umfangreiche, die relevante Rechtsprechung und Literatur mit dem Stand Ende 1996 ausweisende Fußnotenapparat lassen das „Medizinrecht" zu einem Nachschlagewerk werden.

Deutsch äußert in seinem Vorwort den Wunsch, daß mit dem Buch die Lehre des Medizinrechts verbreitet und die wissenschaftliche Diskussion angeregt werden möge. Diesem Wunsch wird seine Darstellung im ganzen und ohne Einschränkung gerecht.
Das Buch ist als Standardwerk des Medizinrechts zu qualifizieren, das für den mit Fragen des Medizinrechts befaßten Wissenschaftler und Praktiker unverzichtbar ist.

G. Schneider (Chemnitz)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 105–112 © Springer-Verlag 1999

H. M. Huber • M. Heiden • R. Seitz
Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin, Langen

Hämatopoetische Stammzellen

Zulassung und Qualitätskontrollen

Zusammenfassung

Präparationen hämatopoetischer Stammzellen bieten prinzipiell eine unendliche Vielfalt klinischer Anwendungsmöglichkeiten und Zukunftsperspektiven. Sie sind die Basis für Stammzelltransplantationen, d.h. für die Wiederherstellung der Hämatopoese nach hochdosierter zytotoxischer Therapie und bilden die Grundlage der Behandlung immunologischer Mangelsyndrome sowie erblicher Stoffwechselkrankheiten. Weiterhin könnten sie in der Zukunft ein Transportvehikel für die Gentherapie darstellen. Stammzellen können vom Knochenmark, vom peripheren Blut oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Der vorliegende Artikel vermittelt einen Überblick über die Biologie der Stammzellen über, Verfahren ihrer Gewinnung, die gesetzliche Grundlage für die Herstellung von Stammzellpräparationen sowie über die Grundzüge der Anforderungen für deren Zulassung. Nach der deutschen Rechtslage sind Stammzellen dann zulassungspflichtige Arzneimittel, wenn sie nicht für eine bestimmte erkrankte Person hergestellt werden, sondern im voraus produziert und – bis zu ihrem Gebrauch – in sogenannten Zellbanken gelagert werden.

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist heute ein etabliertes therapeutisches Verfahren für Patienten mit bestimmten hämatologischen Systemerkrankungen, Tumorleiden, immunologischen Störungen sowie angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Grundlage ist die Erkenntnis, daß ein erheblich beeinträchtigtes blutbildendes System eines Patienten durch eine Stammzelltransplantation vollständig und dauerhaft rekonstituiert werden kann.

Durch zytostatisch wirksame Pharmaka und/oder Bestrahlung werden auch gesunde Zellen des Patienten, u.a. die Blutstammzellen, geschädigt. Bei einer sehr hohen Dosis besteht die Gefahr, daß das blutbildende System irreversibel geschädigt wird, die Nachbildung sämtlicher Blutzellen somit dauerhaft stark reduziert wird und sowohl die immunologische Abwehr gegen Infektionen als auch der Schutz gegen Blutungen weitgehend ausfallen. Dies würde bedeuten, daß in der Tumortherapie lange Zeit gewisse Grenzen nicht überschritten werden könnten, da ohne Stammzelltransplantation eine Hochdosisbehandlung zu einem für den Patienten nicht akzeptablen Morbiditäts- und Letalitätsrisiko führen würde. Bei einer Reihe von prinzipiell chemotherapiesensiblen malignen Erkrankungen ermöglicht die Verfügbarkeit einer Stammzelltransplantation zur anschließenden Regeneration der Blutbildung die Eskalation der Chemotherapiedosis, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie, in den früher supraletalen Bereich. Dies ermöglicht bei einer Reihe von malignen Erkrankungen einen erhöhten Behandlungserfolg.

„Die Stammzelltherapie ist bei erworbenen oder angeborenen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bei bestimmten Krebserkrankungen, bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen und zum Teil auch bei immunologischen Erkrankungen erfolgreich."

Bei Patienten mit angeborenen hämatologischen Krankheiten, bei denen ein Defekt der eigenen Stammzellen vorliegt, kann ein vergleichbares Vorgehen sinnvoll sein. Durch die Übertragung von funktionsfähigen hämatopoetischen Stammzellen wird nach einiger Zeit sowohl das Immunsystem als auch das gesamte blutbildende System des Patienten neu gebildet.

Dr. Helga Marie Huber
Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Hämatologie
und Transfusionsmedizin,
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 105–112 © Springer-Verlag 1999

H. M. Huber • M. Heiden • R. Seitz

Haematopoietic stem cell preparations. Marketing authorisation and quality control

Summary

In principle, haematopoietic stem cell preparations offer a paramount array of clinical opportunities and future perspectives. They are the basis for stem cell transplantation, e.g. for rescue of haematopoiesis after high dose cytotoxic therapy, for treatment of immunologic deficiencies and congenital metabolic disorders, and, in the future, a vehicle for gene therapy. Stem cells may be obtained from bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood. This article provides an overview of the biology of stem cells, procedures for their collection, the legal basis for the manufacture of stem cell preparations, and essential requirements for their marketing authorisation. According to German legislation, stem cell preparations are medicinal products necessitating a marketing authorisation, if they are not produced for a certain ill person, but manufactured beforehand and banked until needed.

Erfolgreich ist die Stammzelltherapie bisher bei erworbenen oder angeborenen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (z.B. Leukämien, Lymphomen, bei schweren Aplasien wie Aplastische Anämie und Fanconi-Anämie, SCID), bei bestimmten Krebserkrankungen, insbesondere bei Tumoren, die sensitiv gegenüber einer Chemo-/Strahlentherapie sind (z.B. Brustkrebs, Hodenkrebs, Ovarialkrebs), bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen (z.B. Adenosindeaminase- oder Purinnukleosidphosphorylase-Defizienz) und zum Teil auch bei immunologischen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen (z.B. RA (Rheumatoide Anrthritis), MS (Multiple Sklerose), SLE (Systemischer Lupus erythematodes)).

Bildung von Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen wurden in der fetalen Leber sowie in späteren Stadien der Embryogenese im Thymus und im Knochenmark identifiziert [1]. Beim Erwachsenen erfolgt die Stammzellproliferation und -differenzierung im Knochenmark unter dem Einfluß eines komplexen Netzwerkes von Wachstumsfaktoren (Zytokinen), die überwiegend von lymphatischen Zellen und Knochenmarkstromazellen gebildet werden. Darüber hinaus spielen Interaktionen über verschiedene Adhäsionsmoleküle zwischen den Stamm-/Vorläuferzellen und den nicht hämatopoetischen Stromazellen eine Rolle, z.B. Fibroblasten, endotheliale Zellen und Makrophagen [2]. Eine Besonderheit der Stammzellen ist ihre Fähigkeit zur asymmetrischen Teilung, d.h. einerseits die Fähigkeit der Stammzellen zur Differenzierung in die verschiedenen Blutzellen und andererseits die proliferative Selbsterneuerung und damit das Überleben der pluripotenten Stamm- oder Vorläuferzellen. Stammzellen zur Transplantation können daher aus dem Knochenmark gewonnen werden [3–5]. Die Tatsache, daß neben den differenzierten Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) auch Stammzellen, insbesondere unter dem Einfluß bestimmter Zytokine (z.B. G-CSF) sowie unter einer Behandlung mit Chemotherapeutika aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausgeschwemmt werden, eröffnete die Möglichkeit, Stammzellen zur Transplantation auch aus dem peripheren Blut zu gewinnen. Als weitere Quelle für Stammzellen wird Nabelschnur- und Plazentarestblut eingesetzt, da auch dieses hämatopoetische Vorläuferzellen enthält. In einigen Ländern werden darüber hinaus Transplantationen mit fetalen Leberzellen durchgeführt.

Wenn Stammzellen dem Patienten selbst vor der zytotoxischen Behandlung durch Chemo-/Strahlentherapie entnommen und ihm anschließend zurückgegeben werden, spricht man von einer autologen Transplantation, wenn Stammzellen von einem verwandten bzw. nicht-verwandten Fremdspender verwendet werden, von einer allogenen Transplantation.

Gewinnung von Stammzellen zur Transplantation

Stammzellen aus dem Knochenmark

Für die Mehrzahl der Stammzelltransplantationen wird schon seit längerer Zeit Knochenmark verwendet, das in Vollnarkose durch vielfache Punktion des Beckenknochens in Spritzen aspiriert wird. Die Knochenmarksanteile sind bei dieser Technik in einer größeren Menge aspirierten Blutes enthalten. Da auch gröbere Partikel wie Knochensplitter in den Präparationen enthalten sind, muß eine entsprechende Aufbereitung mit Filterung stattfinden [6–10].

Stammzellen aus dem peripheren Blut

Zunehmend an Bedeutung gewonnen hat die autologe und allogene Transplantation von Stammzellen aus dem peripheren Blut. Da im peripheren Blut Erwachsener normalerweise nur ein sehr geringer Anteil an Stammzellen zirkuliert, werden die Stammzellen zunächst aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert. Dies wird bei gesunden allogenen Spendern durch die Gabe von Zytokinen (z.B. G-CSF) [11], bei erkrankten Patienten durch Chemo-

therapie [12, 13], Zytokine [14] bzw. in Kombination von Chemotherapie und Zytokinen erreicht [10, 14–17]. Danach können die peripheren Blutstammzellen durch eine extrakorporale Zellseparation mittels Apherese gesammelt werden. Als Vorzüge gelten, neben der einfacheren Gewinnung ohne Vollnarkose, die Möglichkeit einer intensiveren Chemotherapie sowie eine kürzere Aplasiephase. Diese ist offenbar bedingt durch einen höheren Anteil an bereits weiter ausdifferenzierten Zellen im Transplantat und führt zu einer Verkürzung des Zeitraums, in dem der Patient nach Transplantation anfällig für Infektionen und blutungsgefährdet ist [10, 18, 19].

Ein weiterer Vorteil könnte sein, daß bei Vorliegen von (evtl. noch nicht erkannten) Knochenmarkmetastasen eine Stammzellgewinnung aus peripherem Blut mit einer niedrigeren Tumorzellkontamination verbunden ist. Allerdings muß hier trotzdem die Frage geklärt werden, ob eine Anreicherung von Stammzellen (z.B. Selektion von CD 34-positiven Zellen, s.u.) oder eine Reinigung des Präparates von Tumorzellen (sog. „Purging") erforderlich ist.

Stammzellen aus Nabelschnurblut

Seit 1988 wurden Stammzelltransplantate auch aus dem Nabelschnurblut gewonnen, das einen wesentlich höheren Anteil an Stammzellen aufweist als das periphere Blut Erwachsener [20]. Allerdings wurden aufgrund der begrenzten Gesamtzahl der Stammzellen eines Transplantats bisher überwiegend Kinder erfolgreich transplantiert [21–26]. Hauptvorteil der Nabelschnurstammzellen ist die einfache Gewinnbarkeit ohne ein Spenderrisiko; normalerweise würde dieses Material verworfen.

Als weitere Vorzüge werden die Qualität der Zellen mit einem hohen Proliferations- und Selbsterneuerungspotential sowie die relative immunologische Unreife gesehen [27, 28]. Diese wirkt sich möglicherweise günstig hinsichtlich verschiedener immunologischer Komplikationen nach einer allogenen Transplantion aus, insbesondere hinsichtlich der Inzidenz und Schwere der Graft-versus-host-disease (GvHD, Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung). Als Grund hierfür wird die immunologische Unreife der im Transplantat enthaltenen Makrophagen, B- und T-Lymphozyten angesehen. Es scheint auch möglich zu sein, eine geringere HLA-Übereinstimmung als bei Stammzellpräparaten aus peripherem Blut oder aus Knochenmark in Kauf zu nehmen [10, 29–32].

Stammzellen aus der fetalen Leber

Im Laufe der Embryogenese konnten in der fetalen Leber hämatopoetische Zellen identifiziert werden [33]. Bei einer Reihe von Patienten z.B. mit einer schweren Immundefizienz, mit schwerer aplastischer Anämie sowie mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen führten Transplantationen fetaler Leberzellen zu einer erfolgreichen Langzeit-Rekonstitution der Hämatopoese [34, 35]. Allerdings bestehen erhebliche ethische Bedenken gegen diese Stammzellquelle; in Deutschland ist der Einsatz fetalen Gewebes nicht erlaubt.

Kompatibilität und Verfügbarkeit von Stammzelltransplantaten

Essentiell für jede allogene Transplantation ist die Gewebeverträglichkeit (HLA-Kompatibilität) zwischen Spender und Empfänger. Weltweit vernetzte Spenderregister ermögliche es, für die Mehrzahl der Patienten ein passendes Stammzelltransplantat eines Fremdspenders zu finden, wenn weder ein autologes Transplantat noch ein kompatibles allogenes Transplantat eines verwandten Spenders zur Verfügung stehen.

„Weltweit vernetzte Spenderregister ermöglichen es für die Mehrzahl der Patienten, ein passendes Stammzelltransplantat zu finden."

Darüber hinaus ist das Ziel von Nabelschnur-Blutbanken, die seit 1992 weltweit aufgebaut werden, aus Nabelschnurblut eine möglichst große Zahl von Stammzellpräparaten herzustellen und vorrätig zu halten [36–39]. Damit könnte die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, für jeden Patienten ein gewebeverträgliches allogenes, ausreichend HLA-verträgliches Transplantat mit einem geringen Risiko einer schweren GvHD ohne zeitliche Verzögerung zur Verfügung stellen zu können.

Aufreinigung und Anreicherung von Stammzellen

Da Stammzellen sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut und im Nabelschnurblut nur eine kleine Subpopulation darstellen, wurden verschiedene Methoden zur Reinigung und Anreicherung von Stammzellen entwickelt. Am häufigsten wird hierzu heute das Oberflächenantigen CD34 als Marker verwendet, das von ca. 1–3% der Knochenmarkzellen exprimiert wird, jedoch nicht exklusiv spezifisch für Stamm- und Vorläuferzellen ist. So wurde gezeigt, daß CD34-positive Zellen auch Vorläuferzellen für Endothelzellen und Fibroblasten sind, die als Teile des Knochenmarkstromas offenbar eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Stammzellen und der Rezirkulation in das Knochenmark (Homing) sind. Da Zellen, die in den klassischen In-vitro-Tests zur Stammzellaktivität proliferieren, der Subpopulation der CD34-positiven Zellen zuzurechnen sind, wird CD34 als positiver Selektionsmarker für hämatopoetische Stammzellen genutzt [40, 41].

Mit Hilfe spezifischer monoklonaler Antikörper gegen CD34, die an die CD34-exprimierenden Zellen binden und anschließender Selektionsverfahren, z.B. mit dem Fluoreszenz-aktivierten Zellsorter, mit Magnet- oder Affinitätssäulen, werden die Zellen angereichert. Oft werden zur besseren Spezifikation der Stammzellpopulation auch weitere Oberflächenantigene wie z.B. CD45 (ein Leukozytenantigen), HLA-DR, CD38, CD33 u.a. genutzt. Darüber hinaus werden, außer zur Anreicherung der Stammzellen, ähnliche Selektionsmethoden auch zur Entfernung von Tumorzellen und von immunkompetenten Zellen aus dem gewonnenen Stammzellpräparat eingesetzt [10].

In jüngerer Zeit wurden neben den CD34-positiven hämatopoetischen Stammzellen auch Stammzellen beschrieben, die das CD34-Antigen nicht exprimieren. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, daß diese möglicherweise unreiferen CD34-negativen Zellen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Differenzierung in die verschiedenen Blutzellen besitzen und dies sogar für eine wesentlich längere Zeitspanne als die CD34-positiven Stammzellen [42–44].

In neuen Arbeiten wurde gezeigt, daß CD34-negative humane Zellen aus dem Knochenmark bzw. aus Nabelschnurblut in Tiermodellen mit Schafen bzw. immundefizienten Mäusen das hämatopoetische System rekonstituieren können [45, 46]. Welche möglicherweise unterschiedlichen Funktionen die so unterscheidbaren Stammzellpopulationen für die Rekonstitution des hämotopoetischen Systems haben, ist bisher nicht völlig geklärt.

Charakterisierung und Ex-vivo-Expansion von Stammzellen

Als analytische Parameter zur Qualitätsbestimmung eines Stammzelltransplantates werden i.d.R. die Zahl der CD34-positiven Zellen und ggf., orientierend für die Zahl der enthaltenen Stammzellen, die Gesamtzahl der mononukleären Zellen oder der neutrophilen Granulozyten, die Vitalität bzw. die Intaktheit der Zellmembran, z.B. mit Hilfe eines Vitalfarbstoffes sowie die proliferative Kapazität der Zellen in einem Zellkulturtest eingesetzt. Hier wird in dem häufig eingesetzten Klonogenitätstest die Zahl der in vitro proliferationsfähigen CD34-positiven Zellen ermittelt (colony-forming test, CFU, colony forming unit, bzw. CFU-GM, colony forming unit granulocyte-macrophage) oder die Langzeit-Proliferationsfähigkeit der Zellen bestimmt (long-term culture initiating cell assay).

Bisher ist kein In-vitro-Test verfügbar, der die Fähigkeit der humanen Stammzellen zur Rekonstitution des hämatopoetischen Systems im Menschen umfassend widerspiegelt.

Allerdings wurden in Tieren bereits Tests zur Bestimmung der Fähigkeit zur Langzeit-Rekonstitution des Knochenmarks mit humanen Stammzellen entwickelt [45, 46].

In einer Reihe von Kultursystemen mit phänotypisch unterschiedlichen Stammzellpopulationen, Zytokinzusätzen und z.T. in Gegenwart von nicht hämatopoetischen Knochenmarkstromazellen gelang es jedoch, einzelne Charakteristika von Stammzellen wie ihre hohe proliferative Kapazität zur Selbsterneuerung in vitro zu identifizieren [10]. Ähnliche experimentelle Ansätze werden verfolgt, um die verfügbare Zahl von Stammzellen oder die Zahl bestimmter Subpopulationen durch Ex-vivo-Expansion zu erhöhen [47–49]. Allerdings ist die Ex-vivo-Erhaltung und -Erzeugung funktionsfähiger hämatopoetischer Stamm-/Vorläuferzellen ein sehr komplexer und bisher nicht vollständig geklärter Prozess.

Gentransfer in Stammzellen

Eine Reihe von neuen Untersuchungen deuten darauf hin, daß Stammzellen aufgrund ihrer breiten Verteilung sowie ihrer Fähigkeit zur Proliferation, Selbsterneuerung und Differenzierung in die verschiedenen Blutzellen als Zielzellen für eine somatische Gentherapie ideal geeignet sein könnten [50, 51]. Dies gilt offenbar insbesondere für die neonatalen Stammzellen aus Nabelschnurblut [52].

„Stammzellen könnten sich aufgrund ihrer Fähigkeit zur Proliferation, Selbsterneuerung und Differenzierung in verschiedenen Blutzellen besonders als Zielzellen für eine somatische Gentherapie eignen."

Ziel eines Gentransfers ist, z.B. bei angeborenen genetischen Erkrankungen oder bestimmten Immundefizienzen, ein „gesundes" Gen in eine frühe, pluripotente Stammzelle einzuschleusen und hierdurch eine stabile Langzeit-Expression des Proteins zu erreichen, das dem Patienten fehlte oder fehlerhaft und damit nicht funktionsfähig war [10].

Gesetzliche Grundlagen

In Deutschland werden Präparationen blutbildender Stammzellen als Arzneimittel eingestuft. Die gesetzlichen Regelungen für die Arzneimittel-Herstellung, dargelegt im Arzneimittelgesetz (AMG) [53] und im Transfusionsgesetz (TFG) [54] gelten unabhängig, sowohl von der Quelle der Stammzellen (Knochenmark, peripheres Blut, Nabelschnurblut) als auch vom Status des Herstellers (Industrie, Blutspendedienst, klinisch tätiger Arzt).

Um für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen, ist die Überwachung der Arzneimittelherstellung und ggf. die Zulassung der Arzneimittel die Aufgabe der zuständigen Behörden. Sicher ist es nicht Aufgabe der Behörden, über die Sinnhaftigkeit eines bestimmten Verfahrens zu entscheiden, sich in die ärztliche Therapiefreiheit einzumischen oder bestimmte Berufs- oder Interessengruppen zu begünstigen bzw. zu benachteiligen.

Im AMG sind die Verpflichtungen des Arzneimittelherstellers sowie die Aufgaben und Zuständigkeiten der beteiligten Behörden definiert. Die Verpflichtung des Arzneimittelherstellers ist zunächst die Anzeige nach § 67 AMG bei der „zuständigen Behörde" (s.u.). Danach müssen „... Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen, ..., dies vor der Aufnahme der Tätigkeit der zuständigen Behörde anzeigen ....". Somit muß jede Einrichtung, die Stammzellen zur Transplantation gewinnt, dies anzeigen.

Darüber hinaus benötigt der Hersteller ggf. eine Herstellungserlaubnis. Die Anforderungen hierfür sind im § 13 AMG wie folgt dargelegt: „Wer Arzneimittel ... gewerbs- oder berufsmäßig zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. ... Eine Abgabe an andere ... liegt vor, wenn die Person, die das Arzneimittel herstellt, eine andere ist, als die, die es anwendet." Somit wäre für die Herstellung und Transplantation von Stammzellen dann keine Herstellungserlaubnis notwendig, wenn der

Arzt, der das Stammzellpräparat gewinnt, auch selbst die Transplantation vornimmt. Mit dem TFG wurde eine „kleine Herstellungserlaubnis“ mit geringeren Anforderungen an die personelle Besetzung eingeführt, die erteilt werden kann, wenn Herstellung, Prüfung und Anwendung im Verantwortungsbereich einer Abteilung eines Krankenhauses oder einer anderen ärztlichen Einrichtung durchgeführt werden.

Die „zuständige Behörde“ für die Anzeige nach § 67 und die Herstellungserlaubnis nach § 13 ist die Arzneimittelüberwachungsbehörde des jeweiligen Bundeslandes. Mit der Erteilung der Herstellungserlaubnis bescheinigt die Landesbehörde, daß Räume und Ausstattung für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung und Lagerung des Arzneimittels den Anforderungen genügen, daß das Personal die erforderliche Sachkenntnis und Zuverlässigkeit besitzt und daß Herstellung und Prüfung des Arzneimittels nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vorgenommen werden.

Zulassung

Eine weitere Verpflichtung des Arzneimittelherstellers ist, daß er ggf. die Zulassung für das Arzneimittel beantragen muß. Die Zulassungspflicht ist im § 21 [1] AMG dargelegt („Fertigarzneimittel ... dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind.“) und die Definition eines Fertigarzneimittels im § 4 [1] AMG („Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden.“). Damit ist für autologe oder allogene Stammzellpräparate aus dem peripheren Blut, dem Knochenmark oder dem Nabelschnurblut keine Zulassung erforderlich, wenn die Präparate auf besondere Anforderung für eine vorbestimmte Person, d.h. als gerichtete Spende, hergestellt werden. Demgegenüber bedürfen Stammzellpräparate, die im voraus hergestellt werden und vorrätig gehalten werden zur Abgabe an andere, d.h. als ungerichtete Spende hergestellt werden, einer Zulassung. Nach der derzeit in Deutschland gängigen Praxis sind somit Stammzellpräparate in Nabelschnurblutbanken zulassungspflichtig.

Die zuständige Bundesoberbehörde für die Zulassung von Blutzubereitungen ist gemäß § 77 AMG das Paul-Ehrlich-Institut. In Zusammenarbeit und gegenseitiger Unterstützung des Paul-Ehrlich-Instituts und der Arzneimittelüberwachungsbehörden der Länder ergehen z.B. die Entscheidung über die Herstellungserlaubnis, die regelmäßige Überwachung der Arzneimittelherstellung sowie die Besichtigungen im Rahmen der Zulassungsentscheidung.

Die Grundlagen der Anforderungen für die Herstellungserlaubnis und die Zulassung von Stammzellpräparaten sind, zusätzlich zum AMG [53] und TFG [54], in der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (Pharm BetrV) [55], in den Empfehlungen des Europarates [56, 57], im Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel [58] und ergänzenden Leitlinien der Kommission der Europäischen Gemeinschaft [59], in den nationalen Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Institutes (Richtlinie zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) [60], der Richtlinie für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern [61], der Richtlinie zur Transplantation peripherer Blutstammzellen [62] sowie der Richtlinie zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB=Cord Blood) [63 in Vorbereitung]) dargelegt.

Hinsichtlich der Anforderungen an Präparate manipulierter Stammzellen (z.B. Stammzelltransplantate aus Ex-vivo-Expansion oder Gentransfer), die im Sinne der Arzneimittelsicherheit dringend geboten sind, wurden in Deutschland noch keine umfassenden Festlegungen getroffen. Bisher wurden „Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen“ veröffentlicht [64]. Für die USA liegen Publikationen der FDA (Food and Drug Administration) vor [65, 66]. Auch in der Europäischen Union wurden erste Vorgaben gemacht [67, 68]. Danach müssen „Produkte für die Zelltherapie als Arzneimittel betrachtet werden, für die eine Zulassung (zentralisiert, EMEA) erforderlich ist, wenn sie industriell hergestellt werden.“

Spezifische Anforderungen für einen Antrag auf Zulassung von Stammzelltransplantaten aus Nabelschnur-/Plazentarestblut

Das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Zulassungsbehörde hat im September 1998 eine Erläuterung zu spezifischen Anforderungen für einen Zulassungsantrag für Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut veröffentlicht. Ziel war es, den fachlichen Besonderheiten dieser Arzneimittel gerecht zu werden und pharmazeutischen Unternehmern/Herstellern die Antragstellung zu erleichtern. Angelehnt an europäische Zulassungsvorschriften ist der Zulassungsantrag in folgende Abschnitte gegliedert:

- Vorblatt mit der Benennung des beantragten Arzneimittels, der Unterschrift des pharmazeutischen Unternehmers, der das Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringen will sowie der Versicherung des Antragstellers, daß er alle ihm nach umfassender Recherche bekannten Daten zur Nutzen-Risiko-Abschätzung des Arzneimittels in der Antragsdokumentation vorlegt.
- **Teil I:** Erfassung des Arzneimittels Anlagen, Sachverständigengutachten
- **Teil II:** Chemische und pharmazeutische Dokumentation
- **Teil III:** Toxikologische und pharmakologische Dokumentation
- **Teil IV:** Klinische Dokumentation

Zu Teil I: Erfassung des Arzneimittels, Anlagen, Sachverständigengutachten

In Teil I A sind unter „Erfassung des Arzneimittels“ Angaben wie z.B. der Arzneimittelname, eine Kurzcharakteristik zum Herstellungsverfahren, die Zusammensetzung des Arzneimittels, die Packungsgröße, Darreichungsform und Art der Anwendung, der Dauer der Haltbarkeit, der Lagerungsbedingungen sowie zum Antragsteller, Hersteller, zu externen Prüflabors und ggf. zu Vertriebsunternehmern.

In Teil I B „Anlagen" sind die Beschriftung des Behältnisses gemäß § 10 AMG und § 34 TG, eine Gebrauchs- und Fachinformation gemäß §§ 11 und 11a AMG sowie die Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG gefordert.

In Teil I C soll in den Sachverständigengutachten nach § 24 AMG zusammengefaßt und folgende Punkte bewertet werden:

- Weist das Arzneimittel eine angemessene Qualität auf, können die Kontrollmethoden entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand durchgeführt werden und sind diese zur Beurteilung der pharmazeutischen Qualität (***Analytisches Gutachten***) geeignet?
- Toxische Wirkungen des Arzneimittels und Vorliegen pharmakologischer Eigenschaften (***Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten***).
- Existieren ausreichende Belege der pharmazeutischen Qualität, der Unbedenklichkeit und der klinischen Wirksamkeit durch Ergebnisse und zitierte Literatur (***Klinisches Gutachten***)?

Zu Teil II: Chemische und pharmazeutische Dokumentation

In Teil II A „Zusammensetzung" sind weitere Angaben zur Zusammensetzung und zur pharmazeutischen Qualität z.B. von Stabilisator- und Einfrierlösung sowie zu den verwendeten Behältnissen gefordert.

In Teil II B „Herstellungsverfahren" sollen Angaben gemacht werden zum einen in Form eines Fließschemas (sämtliche Herstellungsschritte mit dem zeitlichen Ablauf und den herstellungsbegleitenden Inprozeß- und Fertigproduktkontrollen) und zum anderen in einer detaillierten Beschreibung des Herstellungsverfahrens (von der Entnahme, dem Transport, der Aufarbeitung und Kryokonservierung inkl. experimenteller Daten zur Validierung z.B. von Einfrierprozeß und Separationsverfahren).

In Teil II C „Kontrolle der Ausgangsstoffe" sind Angaben gefordert zu den Kriterien der Spenderauswahl, zur Bestimmung der Blutgruppen, Infektionsmarker und HLA-Merkmale, zu anderen Routinebestimmungen wie z.B. GPT, zur Bestimmung z.B. nukleärer, mononukleärer bzw. CD34-positiver Zellen im Nabelschnurblut sowie ausführliche Angaben zu den Methoden der Kontrolle der Qualität.

In Teil II D „Kontrolle der Zwischenprodukte" sind die entsprechenden Qualitäts- und Inprozeßkontrollen anzugeben, falls im Herstellungsverfahren Zwischenprodukte auftreten (z.B. bei volumenreduzierten, angereicherten oder manipulierten Stammzellpräparaten).

In Teil II E „Kontrolle der Fertigprodukte" sollen Angaben gemacht werden zu den Spezifikationen und Routineuntersuchungen zur Qualitätskontrolle des Herstellungsprozesses, z.B. zur Bestimmung nukleärer, mononukleärer bzw. CD34-positiver Zellen, CFU, CFU-GM, zur Vitatilitätsbestimmung, zur Sterilitätstestung. Die Endproduktspezifikation soll in Form einer Tabelle beigefügt werden sowie eine Beschreibung des Freigabeverfahrens.

In Teil II F „Haltbarkeit" sind Ergebnisse zur Haltbarkeit und Qualität des Arzneimittels gefordert. Die Daten sollen für die beantragte Haltbarkeitsdauer an Präparaten erhoben werden, die unter Produktionsbedingungen hergestellt wurden und den Spezifikationen entsprechen. Hier kann eine Zusammenfassung der Ergebnisse der bisher hergestellten und geprüften Transplantate eingereicht werden.

Zu Teil III: Toxikologische und pharmakologische Dokumentation und Teil IV: Klinische Dokumentation

Ausführliche Angaben hierzu sind nur beim Einsatz neuer Reagenzien und Verfahren erforderlich, die für die beantragte Anwendung in der klinischen Praxis bisher nicht erprobt und nicht in der Literatur beschrieben sind. Ansonsten ist die Vorlage und Diskussion von vorhandenem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ausreichend.

Im Rahmen der klinischen Dokumentation sind Meldungen von Nebenwirkungen und von Transplantationserfolgen (gemäß §§ 28 (3a), 29 (1) AMG) abzugeben. Die ausführlichen Erläuterungen der spezifischen Anforderungen für einen Antrag auf Zulassung von Stammzell-Transplantaten aus Nabelschnur-/Plazentarestblut können aus dem Internet von der Homepage des Paul-Ehrlich-Institutes abgerufen werden (http:\\www.pei.de).

Literatur

1. Metcalf D, Moore MAS (1971) **Haemotopoietic cells.** Amsterdam: North Holland, pp 362–447
2. Dexter TM, Coutinho LH, Spooncer E, et al. (1990) **Stromal cells in hemopoiesis.** In: Bock G, March J (eds) Molecular control of hemopoiesis. Wiley and Sons, Sussex, UK, pp 76–86
3. Abramson S, Miller RG, Philips RA (1997) **The identification in adult marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems.** J Exp Med 145: 1567–1579
4. Philips R (1991) **Hematopoietic stem cells: concepts, assays, and controversies.** Sem Immunol 3: 337–347
5. Morrison S, Uchida N, Weissman I (1995) **The biology of hematopoietic stem cells.** Annu Rev Cell Dev Biol 11: 35–71
6. Thomas ED (1982) **The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease.** Cancer 49: 1963–1969
7. Bortin MM, Horowitz MM, Rimm AA (1992) **Increasing utilization of allogeneic bone marrow transplantation. Results of the 1988–1990 survey.** Ann Intern Med 116: 505–512
8. Thomas ED (1991) **Frontiers in bone marrow transplantation.** Blood Cells 17: 259–267
9. Marmont AM (1993) **New frontiers for allogeneic bone marrow transplantation.** Bone Marrow Transplant 11: 3–10
10. Übersicht in: Lu L, Shen RN, Broxmeyer HE (1996) **Stem cells from bone marrow, umbilical cord blood and peripheral blood for clinical application: current status and future application.** Critical Reviews in: Oncology/Hematology 22: 61–78

11. Baumann I, Testa NG, Lange C, et al. (1993) **Haemopoietic cells mobilised into the circulation by lenograstim as alternative to bone marrow for allogeneic transplants.** Lancet 341: 369–372
12. Williams SF, Bitran JD, Richards JM, et al. (1990) **Peripheral blood-derived stem cell collections for use in autologous transplantation after high dose chemotherapy: an alternative approach.** Bone Marrow Transplant 5: 129–133
13. Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE, et al. (1992) **Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors.** Bone Marrow Transplant 9: 11–17
14. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al. (1992) **Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy.** Lancet 339: 640–644
15. Kanz L, Brugger W, Mertelsmann R (1992) **Mobilization of peripheral blood progenitor cells by hemopoietic growth factors following standard dose chemotherapy.** Bone Marrow Transplant 10: 6–10
16. Kritz A, Crown JP, Motzer RJ, et al. (1993) **Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A randomized trial.** Cancer 71: 2515–2521
17. Teshima T, Inaba S, Harada M, et al. (1992) **Cytotoxic drug and cytotoxic drug/G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and their use for autografting.** Bone Marrow Transplant 10: 215–220
18. Übersicht in: Gale RP, Henon P, Juttner C (1992) **Blood stem cell transplants come of age.** Bone Marrow Transplant 9: 151–155
19. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al. (1993) **Granulocyte colony-stimulating factor „mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy.** Blood 81: 2031–2033
20. Broxmeyer HE, Douglas DW, Hangoc G, et al. (1989) **Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells.** Proc Natl Acad Sci USA 86: 3838–3832
21. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach A, et al. (1989) **Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling.** N Engl J Med 321: 1174–1178
22. Wagner JE, Kernan NA, Steinbach M, et al. (1995) **Allogeneic sibling cord blood transplantation in forty-four children with malignant and non-malignant disease.** Lancet 346: 214–219
23. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. (1996) **Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients.** New Engl J Med 335: 157–166
24. Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S (1992) **Clinical and biological aspects of human umbilical cord blood as a source of transplantable hematopoietic stem and progenitor cells.** Bone Marrow Transpl 9: 7–10
25. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. (1995) **Successful transplantation of HLA-matched and HLO-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: anlaysis of engraftment and acute graft-versus-host disease.** Blood 88: 795–802
26. Gluckmann E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. (1997) **Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors.** New Engl J Med 337: 373–381
27. Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S, et al. (1992) **Growth charcteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults.** Proc Natl Acad Sci USA 89: 4109–4113
28. Hows JM, Bradley BA, Marsh JCW, et al. (1992) **Growth of human umbilical cord blood in long-term haemopoietic cultures.** Lancet 340: 73–76
29. Stiehm ER, Sztein MB, Steeg PS, et al. (1984) **Deficient DR antigen expression on human cord blood monocytes: reversal with lymphokines.** Clin Immunol Immunopathol 30: 430–436
30. Taylor S, Bryson YJ (1985) **Impaired production of χ-interferon by newborn cells in vitro is due to functionally immature macrophage.** J Immunol 134: 1493–1497
31. Anderson U, Bird AG, Britton S, et al. (1981) **Humoral and cellular immunity in human studied at the cell level from birth to two years of age.** Immunol Rev 57: 5–38
32. Foa R, Giubellino MC, Fierro MT, et al. (1984) **Immature T lymphocytes in human cord blood identified by monoclonal antibodies: a model for the study of the differentiation pathway of T cells in humans.** Cell Immunol 89: 194–201
33. Gabbianelli M, Broccoli G, Cianetti L, et al. (1990) **HLA expression in hematopoietic development. Class I and II antigens are induced in the definitive erythroid lineage and differentially modulated by fetal liver cytokines.** J Immunol 144: 3354–3360
34. Gale RP (1992) **Fetal liver transplants.** Bone Marrow Transplant 9: 118–120
35. Touraine JL, Roncarlo MG, Royo C, et al. (1987) **Fetal tissue transplantation, bone marrow transplantation and prospective gene therapy in severe immunodeficiencies and enzyme deficiencies.** Thymus 10: 75–87
36. Gluckman E, Devergie A, Thierry D, et al. (1992) **Clinical applications of stem cell transfusion from cord blood and rationale for cord blood banking.** Bone Marrow Transplant 9: 114–117
37. Gluckman E, Wagner J, Hows J et al. (1993) **Cord blood banking for hematopoietic stem cell transplantation: an international cord blood transplant registry.** Bone Marrow Transplant 11: 199–200
38. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, et al. (1993) **Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution.** Blood 81: 1679–1690
39. Silberstein LE, Jefferles LC (1996) **Placental-blood banking – a new frontier in transfusion medicine.** N Engl J Med 335: 199–201
40. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, et al. (1996) **CD34: structure, biology, and clinical utility.** Blood 87: 1–13
41. Andrews R, Singer J, Bernstein I (1989) **Precursors of colony-forming cells in humans can be distinguished from colony-forming cells by expression of CD33 and CD34 antigen by light scatter.** J Exp Med 169: 1721
42. Jones RJ, et al. (1996) **Characterization of mouse lymphohematopoietic stem cells lacking spleen colony-forming activity.** Blood 88: 487–491
43. Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. (1996) **Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo.** J Exp Med 183: 1797–1806
44. Osawa M, Hanada K, Hamada H, et al. (1996) **Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell.** Science 273: 242–245
45. Zanjani ED, Almeida-Porada G, Livingston AG, et al. (1998) **Human bone marrow CD34-negative cells engraft in vivo and undergo multilineage expression that includes giving rise to CD34-positive cells.** Exp Hematol 26: 353–360
46. Bhatia M, Bonnet D, Murdoch B, et al. (1998) **A newly discovered class of human hematopoetic cells with SCID-repopulating activity.** Nature Medicine 4: 1038–1047
47. Williams DA (1993) **Ex vivo expansion of hematopoietic stem and progenitor cells – Robbing Peter to pay Paul?** Blood 81: 3169–3172

48. Ruggieri L, Heimfeld S, Broxmeyer HE (1994) **Cytokine-dependent ex-vivo expansion of early subsets of CD34^{+} cord blood myeloid progenitors is greatly enhanced by cord blood plasma, but expansion of the more mature subsets of progenitors is favored.** Blood Cells 20: 436–454
49. Xiao M, Broxmeyer HE, Horie M, et al. (1994) **Extensive proliferative capacity of single isolated CD34^{+++} human cord blood cells in suspension culture.** Blood Cells 20: 455–467
50. Williams DA (1990) **Expression of introduced genetic sequences in hematopoietic cells following retroviral-mediated gene transfer.** Hum Gen Therap 1: 229–239
51. Karlsson S (1991) **Treatment of genetic defects in hematopoietic cell function by gene transfer.** Blood 78: 2481–2492
52. Al-Lebban ZS, Henry JM, Jones JB, et al. (1990) **Increased efficiency of gene transfer with retroviral vectors in neonatal hematopoietic progenitor cells.** Exp Hematol 18: 180–186
53. **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln** (Arzneimittelgesetz). BgBl. I S. 2445 vom 24. August 1976 in der geltenden Fassung
54. **Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens** (Transfusionsgesetz – TFG). BGBl. I S. 1752 vom 6. Juli 1998
55. **Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer** (PharmBetrV). BgBl. I S. 546 vom 8. März 1985 in der geltenden Fassung
56. **Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components.** Council of Europe, 5. Ausgabe, 1998
57. **Empfehlung des Rates über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft.** Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L203, S. 14–26 vom 21.7.1998
58. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (1990) **Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, mit ergänzenden Leitlinien.** In: Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band IV, Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften
59. **Richtlinie der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für zur Anwendung beim Menschen bestimmten Arzneimittel.** (91/356/WEWG) vom 13.06.1991
60. **Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie).** Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut. Bundesgesundhbl 1996; 39: 468–489
61. **Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern.** Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Dt Ärztebl 1994; 91: A761–766
62. **Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen.** Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes. Dt Ärztebl 1997; 94: A1584–1592
63. **Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB=Cord Blood).** Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut (in Vorbereitung)
64. **Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen.** Richtlinien des ständigen Arbeitskreises „Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung" beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Dt Ärztebl 1995; 92: B583–588
65. **Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products.** Docket No. 97N-0068, 28.02.1997
66. **Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy.** März 1998
67. Entwurf: CPMP background paper **„Cellular, transplantation, and stem cell based gene therapy"**
68. Mittl. 98/C229/03 der Kommission des Europäischen Rates

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 113–117 © Springer-Verlag 1999

A. Hilger • M. Heiden • R. Seitz • Paul-Ehrlich-Institut, Langen

„Künstliches Blut": Entwicklung von Blutersatzstoffen auf Hämoglobinbasis

Hintergrund, Strategien und offene Fragen

Zusammenfassung

Neue therapeutische Strategien in Chirugie, Transplantation und Krebstherapie werden dazu führen, daß der Bedarf an Blut und Blutkomponenten anhalten wird. Die Entwicklung künstlicher Sauerstoffträger für den klinischen Gebrauch ist wünschenswert, um die verschiedenen Probleme, die mit menschlichem Blut und Blutprodukten verbunden sind, zu vermeiden: z.B. das (inzwischen sehr kleine) Risiko der Übertragung infektiöser Krankheiten, die Notwendigkeit der Blutgruppenbestimmung und der blutgruppenkompatiblen Anwendung von Blut, die begrenzte Verfügbarkeit von Blutspenden und die für das empfindliche Blut erforderlichen speziellen Lagerbedingungen bei begrenzter Lagerfähigkeit. Natives, stromafreies Hämoglobin kann nicht als Blutersatz verwendet werden. Verschiedene Ansätze konnten aufgezeigt werden, um den Zerfall des freien Hämoglobins in seine Dimere nach der Injektion zu vermeiden. Durchgeführt wurden Modifikationen des Hämoglobin-Moleküls mittels Quervernetzung oder Konjugation, bzw. durch Einbringen in Mikropartikel. Mehrere präklinische und klinische Versuche wurden durchgeführt, mit unterschiedlichem Ergebnis bezüglich Indikation, Wirksamkeit und Nebenwirkungen im Vergleich zum nativen Blutprodukt. Weitere Forschung wird notwendig sein, um geeignete künstliche Hämoglobine zu entwickeln. Derzeit jedoch ist das klassische Spenderblut weit davon entfernt, durch Blutersatzstoffe überflüssig gemacht zu werden.

Blut ist ein multifunktionelles Transportmedium, ohne das zahlreiche lebenswichtige Funktionen des Organismus nicht ablaufen können. Eine der wesentlichen Errungenschaften der modernen Medizin ist die Möglichkeit, verlorenes Blut durch Transfusionen zu ersetzen. So sind Bluttransfusionen bei schweren Verletzungen häufig lebensrettend, aber auch viele Eingriffe der modernen Chirurgie wären ohne deren Verfügbarkeit nicht denkbar.

Die heutige Transfusionsmedizin hat ein großes Repertoire von Komponenten zur Verfügung, gemeint sind Arzneimittel, die durch Auftrennung des Blutes in seine Bestandteile und ggf. durch weitere Bearbeitung gewonnen werden. So ist eine gezielte und den Bedürfnissen des Patienten angepaßte Behandlung möglich.

Funktion des Blutes und von Blutersatzstoffen

Blut ist mit einem Anteil von ca. 7% an der Körpermasse das größte und gleichzeitig eines der komplexesten Organe des Körpers, in dem sowohl zelluläre als auch humorale Systeme vielfältige Funktionen wahrnehmen. Beispiele sind Erythrozyten, Phagozyten, Lymphozyten und Antikörper als Träger der spezifischen Immunabwehr sowie Kaskadensysteme wie Blutgerinnung und Komplementsystem [1]. Für die akut lebensrettende Wirkung, z.B. bei großen Blutverlusten, ist die Gewährleistung des Sauerstofftransportes ausschlaggebend. Es handelt sich bei „Kunstblut" oder „Blutersatzstoffen" (im internationalen Schrifttum „Blood Substitutes") nicht wirklich um eine echte Nachbildung des komplexen Mediums Blut, sondern um Substanzen, die (mehr oder weniger kurzfristig) bei einem Mangel an Erythrozyten die Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff aufrechterhalten können.

Wenn nun Bluttransfusionen und insbesondere aus dem Blut hergestellte Komponenten wie Erythrozytenkonzentrate verfügbar sind, die die jeweils gebrauchte physiologische Funktion entfalten, stellt sich die Frage, weshalb versucht wird, Blutersatzstoffe zu entwickeln. Die Antwort liegt in der Hoffnung, folgende Probleme zu lösen:

Dr. Anneliese Hilger
Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 113–117 © Springer-Verlag 1999

A. Hilger • M. Heiden • R. Seitz

„Artificial blood": Development of blood substitutes based on haemoglobin-molecules. Background, strategies and open questions

Summary

New therapeutic approaches in surgery, transplantation, and cancer therapy make likely that the need for blood and blood components will continue. The development of artificial oxygen carriers for clinical use appears to be desirable, to overcome several problems encountered with human blood and blood products: the risk of transmission of infectious diseases (which, however is very low meanwhile), the need for determination of blood groups and the use of compatible blood, the limited availability of blood donations, and the precautions necessary to store the liable blood components for a limited time. Native stroma free haemoglobin cannot be used as blood substitute. Different approaches to solve the problem of breakdown into dimers of stroma free haemoglobin after injection into circulation have been used. Modification of the haemoglobin-molecule has to be performed, either by crosslinking or conjugation, or by enclosure in encapsulated particles. Several preclinical and clinical trials have been carried out showing different results relating to their indication, efficacy and side effects compared to native blood products. Further investigations will be necessary to develop suitable artificial haemoglobins and to demonstrate their therapeutic value; so far, the classical donated blood is far from being superseded by artificial blood substitutes.

- Ein wichtiges Hindernis, das alle Ansätze zur Blutübertragung in früheren Jahrhunderten zum Scheitern verurteilt hatte, ist die Existenz der Blutgruppenantigene auf den Erythrozyten, die bei der Transfusion von inkompatiblem Blut zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zu tödlichen Zwischenfällen führen kann. Trotz aller Sorgfalt und aller Kontrollvorschriften ist eine Transfusion inkompatiblen Blutes nie ganz auszuschließen, sei es aufgrund von falschen Testergebnissen oder durch menschliches Versagen.

- Wie u.a. die katastrophale Erfahrung der HIV-Übertragungen in den frühen 80er Jahren zeigte, ist mit gespendetem Blut ein Infektionsrisiko verbunden, das durch sorgfältige Auswahl, Testung und Aufbereitung der Spenden sicher bis auf einen sehr kleinen Rest minimiert, aber letztlich nie ganz ausgeschaltet werden kann.

- Das Aufkommen an Spenderblut wird immer begrenzt sein. Für Patienten mit seltenen Blutgruppen stehen entsprechend wenige Konserven zur Verfügung. Besonders gravierend ist die Versorgungssituation aber in Entwicklungsländern, die nicht in der Lage sind, die Ressourcen für Aufbau und Unterhaltung eines Blutspendesystems aufzubringen.

- Blut ist empfindlich, es bedarf einer schonenden Behandlung und Lagerung und ist nur begrenzt haltbar (Erythrozytenkonzentrate bis zu 42 Tagen).

„Ein idealer Blutersatz sollte neben guter Verträglichkeit auch für weniger wohlhabende Länder erschwinglich sein."

Ein idealer Blutersatz sollte daher als Sauerstoffträger wirksam und gut verträglich, blutgruppenunabhängig anwendbar sowie möglichst infektionssicher, einfach transportierbar und lagerbar und bei alledem auch für weniger wohlhabende Länder erschwinglich sein.

Aufbau und Funktion des Hämoglobinmoleküls

Die Hauptfunktion der Erythrozyten ist der Transport des Sauerstoffs in das Gewebe sowie der Rücktransport von Kohlendioxyd aus den Zellen in die Lunge. Die Form einer flexiblen bikonkaven Scheibe von ca. 8 µm Durchmesser ermöglicht es den roten Blutkörperchen, Kapillargefäße von kleinstem Durchmesser zu passieren, um so einen effektiven Gasaustausch zu gewährleisten.

Die Funktion des Sauerstoff- beziehungsweise des Kohlendioxidtransports übernimmt ein hierfür spezialisiertes Protein, das Hämoglobin (Hb). Das Hb-Molekül besteht aus zwei Polypeptidpaaren, die in Abhängigkeit von ihrer Globinstruktur als α-, β-, γ- und δ-Ketten bezeichnet werden. Während der Embryonal- und Fetalentwicklung bis hin zum erwachsenen Stadium, herrschen je nach Entwicklungsphase unterschiedliche Hb-Typen mit entsprechend unterschiedlichen Globinkettenstrukturen vor. Die Strukturgene dieser Globinketten sind in zwei Gruppen von Genloci angeordnet. Die Gruppe für die β-, γ- und δ-Ketten sind auf Chromosom 11 und die der α-Kette auf Chromosom 16 lokalisiert.

Die Hämsynthese erfolgt in den Mitochondrien über eine Reihe von biochemischen Reaktionsschritten. Am Ende dieser Reaktionskette wird durch die Einführung von Eisen (FeII) in einen Protoporphyrring die Hämsynthese vollendet. Jedes Hämmolekül verbindet sich mit einer Globinkette, die an den Ribosomen synthetisiert wird. Die Bildung eines Tetramers aus vier Globinketten – jede mit ihrer in einer sogenannten Tasche anhängigen, prosthetischen Hämgruppe – vollendet die funktionale Struktur des Hämoglobinmoleküls.

Der Gasaustausch im Medium Blut wird bewirkt durch eine Veränderung der Globinkettenlage zueinander. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobinmoleküls wird u.a. durch 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) modifiziert. Die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins verläuft sigmoid, daß heißt, der P_{50}-Wert liegt bei einem gesunden

erwachsenen Menschen bei circa 26,6 mm Hg, wobei der P_{50}-Wert den Sauerstoffpartialdruck darstellt, bei dem die Hälfte des Hb mit Sauerstoff (O_2) gesättigt ist. Bei vermehrter O_2-Affinität bewegt sich die Kurve nach links, das heißt der Wert von P_{50} sinkt, wogegen sie sich entsprechend bei verminderter O_2-Affinität nach rechts verschiebt, einen Anstieg des P_{50}-Wertes implizierend. Bei gesunden Menschen liegt der O_2-Austausch in Sättigungsbereichen von 95% im arteriellen Blut und 70% im venösen Blut.

Künstliche Sauerstoffträger in Form von modifiziertem Hämoglobin

Natives zellfreies Hämoglobin kann nicht als Blutersatz verwendet werden. Der Grund dafür ist, daß hochgereinigtes und zellfreies Hämoglobin unter anderem starke nephrotoxische Reaktionen zur Folge hat und der gewünschte Effekt der Sauerstoffversorgung somit nicht gewährleistet ist. Da 2,3-DPG im Plasma nicht vorliegt, um das freie Hb zu binden, zerfällt isoliertes, zellfreies Hämoglobin nach der Infusion im Blutkreislauf in zwei Bruchstücke (Dimere), welche rasch durch die Niere ausgeschieden werden.

Die Modifizierung der Hämoglobinmoleküle ist ein Versuch, das Problem der mangelnden Sauerstoffversorgung und der toxischen Wirkung der zellfreien, isolierten Hämoglobine zu lösen. Verschiedene Ansätze führten zu der Entwicklung von Hämoglobinlösungen humanen, bovinen und rekombinanten Ursprungs, wobei die gentechnologisch produzierten Hämoglobine in Mikroorganismen (z. B. *Escherchia coli*), aber auch mittels transgener Tabakpflanzen hergestellt werden können. Um den extraerythrozytären Zerfall des Hämoglobinmoleküls zu verhindern und somit seine Sauerstofftransport und -freigabefunktion zu erhalten, sind Modifikationen z.B. über molekulare Vernetzung oder aber über die Umhüllung des Hämoglobinmoleküls entwickelt worden.

Vernetzte Hämoglobine

Die Vernetzung von isolierten Hämoglobinmolekülen, deren Gewinnung aus Erythrozytenkonzentraten durch eine Kaskade von Lysierungs- und Reinigungsschritten erfolgt, kann auf verschiedene Weise intra- oder intermolekular sowie mit unterschiedlichen Bindungssubstanzen erfolgen. Zur Vernetzung von Hämoglobinen werden Substanzen wie z.B. Sebacyl-Chlorid, Glutaraldehyd oder Diaspirin benutzt. Je nach Verbindungsstruktur handelt es sich um tetramere Hämoglobine, Polyhämoglobine oder konjugierte Hämoglobine [2].

Tetramere Hämoglobine

Tetrameres Hämoglobin wird hergestellt, indem das Molekül intramolekular stabilisiert und so der Zerfall in zwei dimere Ketten verhindert wird. Die somit erzielte Modifikation der 2,3-DPG-Lokalisation resultiert in einer O_2-Affinität bei einem P_{50}-Wert von etwa 20 bis 35 mm Hg [3].

Polyhämoglobine

Polyhämoglobine sind Hb-Modifikationen, welche aus vernetzten tetrameren Hb-Molekülen gebildet werden. Das heißt der Herstellungsprozess erfolgt über die intramolekulare Vernetzung zum Tetramer und anschließend über intermolekulare Verbindungen zum Polyhämoglobin mit einem P_{50}-Wert von circa 18 bis 28 mm Hg [3].

Konjugierte Hämoglobine

Konjugierte Hämoglobine können mittels Vernetzung einzelner Hämoglobinmoleküle mit einem löslichen Polymer, z.B. Dextran oder Polyethylenglykol [2], hergestellt werden. Durch die Konjugation können eine rasche Ausscheidung durch die Niere und entsprechende nephrotoxische Effekte verhindert werden [4, 5]. Die Sauerstoffaffinität liegt bei P_{50}-Werten von 18 bis 22 mm Hg [3].

Rekombinante Hämoglobine

Eine Entwicklung der jüngeren Zeit sind die rekombinanten Hämoglobine. Mit Hilfe der Gentechnologie können Hämoglobinmoleküle gewonnen werden, deren Struktur so modifiziert wurde, daß sie nicht in zwei Untereinheiten zerfallen [6]. Weitere Entwicklungen hinsichtlich der Ausbeute, dem Ausmaß der Genexpression und der Reinigung von möglichen Fremdzellbestandteilen sind notwendig und werden gegenwärtig diskutiert [2, 4].

Da modifiziertes, vernetztes Hämoglobin nicht von Zellstrukturen des Erythrozyten umhüllt ist, muß es hochgereinigt sein, um eventuelle unerwünschte Effekte zu vermeiden. Durch diese Reinigungsschritte werden aber auch alle Enzyme eliminiert, die normalerweise physiologisch notwendig in der Zelle vorliegen. Darüberhinaus ist die Lebensdauer vernetzter Hämoglobine relativ kurz, in der Regel zwischen zehn bis 20 Stunden [2].

Lösungsansätze mit dem Bestreben, die physiologische Funktion von Erythrozyten nachzuempfinden, führten zu der Entwicklung umhüllter Hämoglobinmoleküle.

Umhülltes Hämoglobin

Für die Umhüllung von Hämoglobinmolekülen wurden u.a. vernetzte Proteine, Lipide und Silikon unter Verwendung von Erythrozytenenzymen wie Carbonanhydrase und Katalase benutzt. Bei der Entwicklung dieser Hb-Mikrokapseln stellte sich die Aufnahme durch das retikuloendotheliale System als größtes Problem dar. Die derzeitigen Weiterentwicklungen beschäftigten sich mit Problemen der Veränderung der Oberflächengestaltung der Kapsel und der Größenverringerung sowie der Bioabbaubarkeit [2].

Zusammenfassung, Bewertung und Perspektiven

Um die Anforderungen an künstliche Sauerstoffträger erfüllen und optimieren zu können, wurden in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die verschiedene Modifikationsmodelle und Entwicklungsansätze zeigen und teilweise zu tierexperimentellen Untersuchungen und bereits zu ersten klinischen Studien geführt haben.

Zahlreiche Tierversuche mit den verschiedenen Hb-Modifikationen zeigen, daß artifizielle Hb-Lösungen, nach Ausbluten der Versuchstiere, ihre Funktion als Sauerstoffträger erfüllen können, zum Teil jedoch begleitet von Nebenwirkungen unterschiedlichen Ausmaßes. So gibt es beispielsweise Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Infusion künstlicher Hb-Lösungen mit einer Abnahme der Blutplättchen, vermehrter Aggregation der Blutzellen, erhöhter Sepsisgefahr und Schädigung der glatten Muskulatur [7–14]. Die Wirkmechanismen solcher Effekte bleiben überwiegend ungeklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen. Die O_2-Sättigung des Gewebes erfolgt über die umgebenden Kapillargefäße, deren Durchlässigkeit über die Blut heranführenden Arteriolen gesteuert wird, das heißt ein verringertes Sauerstoffangebot in den Arteriolen führt zur Erweiterung der Kapillaren und umgekehrt. Künstliche Hb-Lösungen ermöglichen eine effektivere Sauerstoffabgabe an den Arteriolenwänden als normales Blut. Es wird angenommen, daß diese Eigenschaft des artifiziellen Hämoglobins zu einer Deregulation der Kapillargefäße führen könnte, in dem die kapillare Durchlässigkeit bei hohem Sauerstoffangebot verringert wird [11, 15].

Es wurden keine nephrotoxischen Auswirkungen der getesteten modifizierten Hb-Lösungen gefunden, wohingegen vasokonstriktorische Effekte von mehr oder weniger starkem Ausmaß beschrieben werden. Die Beobachtung des Auftretens gastrointestinaler Effekte und Blutdruckerhöhung wird im Zusammenhang mit dem Stickoxid-(NO)-Mechanismus diskutiert. NO aus den endothelialen Zellen hat eine wichtige Rolle als Regulator des Gefäßtonus. Erniedrigte NO-Konzentrationen haben einen vasokonstriktorischen Effekt zur Folge, während ein Anstieg von NO eine Erweiterung der Gefäße bewirkt [2]. Die Fähigkeit künstlicher Hb-Lösungen, NO zu binden und somit vasokonstriktorische Effekte zu steigern, kann im Hinblick auf Anwendungen beim Menschen, je nach der klinischen Situation, als Nachteil angesehen werden [16] oder erwünscht sein [17]. So könnte sich eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes bei Herzkranken als ungünstig erweisen, ein Blutdruckanstieg bei Patienten im septischen Schock aber einen Vorteil darstellen.

„Erste klinische Studien zeigen innerhalb eines begrenzten Dosisbereiches prinzipiell die Wirksamkeit und Sicherheit künstlicher Hb-Lösungen. Sie belegen noch keine Überlegenheit gegenüber konventionellen Blutprodukten."

Die verschiedenen Ansätze, Hb-Moleküle zu modifizieren, resultieren in einem variierenden P_{50}-Wert und in einer unterschiedlichen Verweildauer im Blutkreislauf. Aus diesen charakteristischen Eigenschaften eines jeden Modifikationstyps können unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten abgeleitet werden. Studien, die einen Schutz vor Nierenversagen, Stimulierung der Erythropoese und eine Unterstützung der Chemotherapie bzw. Bestrahlung bei Tumorpatienten in Korrelation mit dem Einsatz von modifizierten Hb-Lösungen untersuchen, erzielen im Tierversuch günstige Ergebnisse.

Veröffentlichungen von Ergebnissen klinischer Studien, die überwiegend in den USA durchgeführt wurden, zeigen innerhalb eines begrenzten Dosisbereiches prinzipiell die Wirksamkeit und Sicherheit der künstlichen Hb-Lösungen. An Nebenwirkungen wurden reversible Begleiterscheinungen wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden beschrieben [11].

In klinischen Versuchen wird über den Einsatz künstlicher Hb-Lösungen als Kurzzeitapplikation bei Blutverlust im Zusammenhang von operativen Eingriffen oder bei der Notfallversorgung von Traumapatienten am Unfallort berichtet [2]. Die bisher vorliegenden vorläufigen klinischen Ergebnisse belegen allerdings noch nicht die Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit konventionellen Blutprodukten. Bisher kann die Hypothese, der Einsatz herkömmlicher Blutpräparate in der elektiven Chirurgie würde deutlich verringert werden, nicht stichhaltig nachgewiesen werden.

Es zeichnet sich dennoch ab, daß künstliche Sauerstoffträger einige Vorteile haben könnten. Die Anforderungen hinsichtlich der Infektionssicherheit, der Kompatibilität und der raschen, problemlosen Verfügbarkeit werden erfüllt und sind von Vorteil gegenüber nativen Blutkomponenten.

- Durch den speziellen Herstellungsablauf von modifiziertem Hämoglobin kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand die Übertragung bekannter infektiöser Krankheiten (z.B. Aids oder Hepatitis B und C) nahezu ausgeschlossen werden.

- Die meisten artifiziellen Hb-Lösungen haben, bei nicht aufwendigen Lagerungsbedingungen, eine Haltbarkeit von über einem Jahr. Herkömmliche Erythrozytenkonzentrate verfallen nach fünf bis Wochen und müssen dabei möglichst konstant zwischen 2 und 6°C gelagert werden.

- Modifizierte Hämoglobinlösungen enthalten aufgrund einer Kaskade von Lysierungs- und Reinigungsschritten keine Zellmembranstrukturen mit Blutgruppenantigenen. Deshalb ist die Beachtung von Blutgruppen und die bei nativen Blutkomponenten übliche Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) nicht notwendig.

Der Wegfall der Kreuzprobe für modifizierte Hämoglobine erspart Arbeitskraft und Zeit. Noch schwerer wiegt aber, daß somit ein sofortiger Einsatz unabhängig von einem Blutgruppenlabor, z.B. im Notarztwagen oder am Unfallort, möglich würde. Allerdings sind klinische Studien bei solchen schwerstkranken Patienten aufgrund der multiplen Einflußfaktoren seitens der Erkrankung bzw. Verletzung und seitens der multimodalen modernen Intensivtherapie sehr komplex und nur schwierig durchführbar und interpretierbar.

„Zur Zeit sind wir noch weit davon entfernt Blutspenden durch Kunstblut unnötig zu machen."

Bisher ist die Vision einer zwanglosen Austauschbarkeit von modifizierten Hämoglobinen gegen Blutkonserven noch nicht realisierbar, in speziellen Situationen zeichnen sich jedoch Einsatzgebiete ab. Die jüngsten Entwicklungen, insbesondere hinsichtlich der Herstellung rekombinanter Hämoglobine und umhüllter Hb-Moleküle, lassen weiterhin auf interessante Forschungsbereiche und Chancen für den therapeutischen Bedarf hoffen. Zur Zeit sind wir allerdings noch weit davon entfernt, Blutspenden durch „Kunstblut" unnötig zu machen.

Literatur

1. Seitz R, König, H, Dodt J (in press) **Blood.** In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition on CD ROM
2. Chang TMS (1998) **Modified haemoglobin-based blood subsititutes: crosslinked, recombinant and encapsulated haemoglobin.** Vox Sanguinis 74 [Suppl 2]: 233–241
3. Northoff H, Dinkelmann S (1996) **Artificial oxygen carriers – state of the art.** Biomedical Progress 9: 37–41
4. Winslow RM (1996) **Blood Substitutes in Development.** Ashley Publications Ltd, pp 27–37
5. Shorr RG, et al. (1996) **Phase 1B safety evaluation of PEG hemoglobin as an adjuvant to radiation therapy in human cancer patients.** Art Cells Blood Subst Immob Biotech 24: 407
6. Hoffman SJ, et al. (1990) **Expression of fully functional tetrameric human hemoglobin in escheria coli.** Proc Natl Acad Sci USA 87: 8521–8525
7. D'Agnillo F, Chang TM (1998) **Polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase as a blood substitute with antioxidant properties.** Nature Biotechnology 16: 667–671
8. Nose Y (1998) **Oxygen-carrying macromolecules: therapeutic agents for the treatment of hypoxia.** Artificial Organs 22: 618–622
9. Whitley D, et al. (1998) **Cell-free hemoglobin preserves renal function during normothermic ischemia.** Journal of Surgical Research 77: 187–191
10. Whiteford M, et al. (1998) **Effect of liposome-encapsulated hemoglobin on the development of endotoxin-induced shock in the rat.** Shock 9: 428–433
11. Piper IR, et al. (1998) **Effects of diaspirin cross-linked haemoglobin on post-traumatic cerebral perfusion pressure and blood flow in a rodent model of diffuse brain injury.** British Journal of Anaesthesia 80: 639–643
12. Bone HG, et al. (1998) **Pyridoxalated hemoglobin polyoxethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep.** Journal of Applied Physiology 84: 1991–1999
13. Alonsozana GL, et al. (1997) **In vitro interference of the red cell substitute pyridoxalated hemoglobin-polyoxyehtylene with blood compatibility, coagulation and clinical chemistry testing.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 11: 845–850
14. Phillips WT, et al. (1997) **Platelet reactivity with liposome-encapsulated hemoglobin in the rat.** Experimental Hematology 25: 1347–1356
15. Johnson PC, et al. (1995) **Oxygen delivery regulation: Implications for blood substitutes.** In: Blood Substitutes, p 175
16. Stetter MN, et al. (1997) **Influence of a recombinant haemoglobin solution on blood rheology.** Transfusion Vol 37: 1149–1155
17. Heneka MT, et al. (1997) **Polymerized hemoglobin restores cardiovascular and kidney function in endotoxin-induced shock in the rat.** J Clin Invest Vol 99: 47–54

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 118–120 © Springer-Verlag 1999

U. Münstermann · G. Marsen-Storz · Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Köln

Informations- und Motivationskampagne: „Blut- und Plasmaspende. Jeder Tropfen hilft"

Eine Initiative der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) unter der Schirmherrschaft der Bundesministerin für Gesundheit

Zusammenfassung

Die Bereitschaft in der Bevölkerung, Blut oder Plasma zu spenden muß immer wieder durch Informations- und Motivationsmaßnahmen gestärkt werden. Dies ist die Erfahrung aller am Blut- und Plasmaspendewesen Beteiligten. Die Informations- und Motivationskampagne zur Blut- und Plasmaspende ist eine auf mehrere Jahre hin angelegte Gemeinschaftsaktion mit dem Ziel, auf die Bedeutung und Dringlichkeit der Blut- und Plasmaspende für die angestrebte Selbstversorgung auch für Plasma aufmerksam zu machen und neue Spenderinnen und Spender zu gewinnen.

Schlüsselwörter

Selbstversorgung · Plasmapherese · Blut- und Plasmaspende · Motivationskampagne · Gemeinschaftskampagne · Schirmherrschaft der Bundesministerin für Gesundheit · Kooperationspartner · Regionalisiertes Kampagnenkonzept

Versorgungssituation

Ca. 2 Millionen Menschen jährlich spenden in Deutschland ihr Blut für andere. Trotz dieser großen Spendebereitschaft drohen immer wieder Versorgungsengpässe, vor allem in den Sommermonaten. Daher ist es wichtig, die Bevölkerung über die Dringlichkeit und Bedeutung der Blutspende laufend zu informieren und sie zur Spende zu motivieren. Für Plasma besteht in Deutschland ein großes Spendedefizit: derzeit fehlen etwa 300 000 l im Jahr. Diese Spendelücke kann bislang nur durch Plasmaimporte, vor allem aus den USA, geschlossen werden. Deutschland und auch die anderen Mitgliedsstaaten der EU streben daher eine Selbstversorgung auch mit Blutplasma an. Ein wichtiger Schritt zur Erhöhung des Plasmaaufkommens kann die verstärkte Gewinnung von Plasma über Plasmapherese sein. Diese ist aber im Gegensatz zur üblichen Blutspende in der Bevölkerung in Deutschland noch weitgehend unbekannt. Wie in der europäischen Studie zum Thema „Europäer und Blut" aus dem Jahr 1995 deutlich wird, die im Auftrag der europäischen Kommission erstellt wurde, ist „man mit dem Wort „Plasma" in Europa allgemein nicht vertraut (...). Nur eine sehr kleine Minderheit von Europäern spendet tatsächlich Plasma (2% der Befragten)" [1].

Informations- und Motivationskampagne der BZgA

Aufgrund dieses Informationsdefizites hat die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung im Herbst 1998 unter der Schirmherrschaft des Bundesministers für Gesundheit eine bundesweite Kampagne mit dem Motto: „Blut- und Plasmaspende. Jeder Tropfen hilft" gestartet. Diese auf mehrere Jahre angelegte Informations- und Motivationskampagne bindet alle in Deutschland am Blut- und Plasmaspendewesen Beteiligten in eine bundesweite Gemeinschaftskampagne ein. Diese Bündelung der Öffentlichkeits- und Aufklärungsarbeit zum Thema Blut- und Plasmaspende in einer gemeinsamen Dachkampagne bie-

Ursula Münstermann
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
Ostmerheimer Straße 220, D-51109 Köln

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 118–120 © Springer-Verlag 1999

U. Münstermann • G. Marsen-Storz

Information campaign: „Blood and Plasma donation. Each drop helps." An initiative of the federal centre for health education under the patronage of the minister of health in Germany

Summary

According to the experience of the German organisations for blood and plasma donation it is very important to increase the willingness to donate blood or plasma by repeated information and motivation campaigns, especially because donations are voluntarily. The campaign called „Blood and Plasma Donation. Each drop helps" was initiated as a cooperative campaign of all organisations involved in blood and plasma donation. The goals of the campaign are to give the public insights to the necessity and urgency of blood donation for the intended self-sufficiency, especially for plasma and to gain new donators for the future.

Key words

Self-sufficiency · Plasmapheresis · Blood and plasma donation campaign · Patronage of minister of health · Regionalized concept campaign

tet den großen Vorteil eines effizienten massenkommunikativen Vorgehens auf arbeitsteiliger Basis. Kooperationspartner sind das Deutsche Rote Kreuz, die staatlichen und kommunalen Blutspendedienste, die Plasmaderivate herstellende Industrie, einzelne privatwirtschaftliche Spendedienste sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten und die Bundesärztekammer.

Ziel der Kampagne ist es, die in der Bevölkerung vorhandene Bereitschaft, Blut und Blutplasma zu spenden zu stärken und insbesondere über die Möglichkeit der Plasmaspende zu informieren. Die angesprochene Zielgruppe ist die erwachsene Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Bundesweite Gemeinschaftskampagne mit regionalem Ansatz

Innerhalb der Gemeinschaftskampagne zur Blut- und Plasmaspende stellt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Kommunikationsinstrumente zur Verfügung, die von den Kampagnenpartnern für massen- und personalkommunikative Maßnahmen eingesetzt werden. Die eigenen Aktivitäten der Kooperationspartner in ihren über 120 Spendezentren in Deutschland vor Ort werden durch diese Kommunikationsmittel der Gemeinschaftskampagne ergänzt und unterstützt. Der für dieses komplexe Thema notwendige personalkommunikative Part der Gemeinschaftskampagne wird durch die Kampagnenpartner realisiert.

Die BZgA übernimmt im Rahmen der Kooperation über die Entwicklung und Bereitstellung von Medien hinaus koordinierende Funktion und kommt damit nicht zuletzt auch ihrem gesetzlichen Auftrag gemäß § 3 Abs. 4 des Transfusionsgesetzes nach, die Spendezentren bei Erfüllung Ihres Versorgungsauftrages durch Aufklärungsarbeit zu unterstützen.

Das vorliegende regionalisierte Kampagnenkonzept ermöglicht eine individuell zugeschnittene Aufklärungs- und Motivationsarbeit der Spendezentren, wohingegen der bundesweite Kampagnencharakter dadurch entsteht, daß alle Partner sich unter einem kommunikativen Dach zusammengeschlossen haben und die gemeinsam entwickelten Medien in ganz Deutschland von den Spendezentren eingesetzt werden.

Medienangebot der BZgA zur Blut- und Plasmaspende

In enger Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern hat die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung verschiedene Medien für diese Gemeinschaftskampagne entwickelt. Insbesondere die ausführliche Informationsbroschüre mit Schwerpunkt Plasmaspende soll die Kooperationspartner in ihrer eigenständigen Öffentlichkeitsarbeit unterstützen. Zusätzlich sind als Grundlage für massenkomunikative Maßnahmen eine Anzeigen- und Plakatserie sowie ein Faltblatt mit Kurzinformationen zur Plasmaspende erstellt worden. Um der Bevölkerung auch konkrete Handlungsgrundlagen zu geben, sind in der Informationsbroschüre die Adressen der Spendezentren der Kooperationspartner mit Möglichkeit zu weiterer Information übersichtlich dargestellt. Mit Hilfe dieser Medien werden die Blut- und Plasmaspendezentren in Deutschland sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft und die Bundesärztekammer verstärkt über die Notwendigkeit und Dringlichkeit von Blut- und Plasmaspenden informieren. Die Medien werden den Partnern von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung kostenlos für ihre Öffentlichkeitsarbeit zur Verfügung gestellt. Gleichzeitig sind die Medien auch direkt bei der BZgA kostenlos auf Anfrage erhältlich (Abb. 1).

Kampagnenmotive

Für die Entwicklung der Kommunikationsstrategie war der Gedanke leitend, daß das Blut- und Plasmaspendewesen zwei Seiten hat: Die Spender- und die Empfängerseite, zum einen die direkte therapeutische Anwendung von Blut- und Blutprodukten oder andererseits hieraus gewonnene Medikamente.

Mit den Motiven „Anne ist übern Berg" und „Sebastian hat überlebt" wer-

Abb. 1 ▲ **Motivation zur Blutspende**

den zwei positiv verlaufene Kinderschicksale erzählt, die sinnfällig Lebensfreude nach überstandenem Unfall/Krankheit durch Blut- und Plasmaspende für den Betrachter erfahrbar machen. Bewußt wird dabei eine mitleiderregende oder dramatische Darstellung von Krankheit vermieden, um eine positive Assoziation zum Thema Blut- und Plasmaspende zu erzielen und nicht etwa mit Angstappellen o.ä. zu arbeiten. Das Motiv „Anne" stellt hierbei den Nutzen der Blutspende in den Vordergrund, Motiv „Sebastian" den der Plasmaspende. Durch diese differenzierte Motivgestaltung kommen die Plakate der Spenderealität in den verschiedenen Spendeeinrichtung entgegen, die z.T. ausschließlich das eine oder das andere Spendeverfahren durchführen.

Das einprägsame Kampagnenlogo stellt beide Spendearten symbolisch dar und wird ergänzt durch die Wortebene: Blut+Plasmaspende. Jeder Tropfen hilft. Das Logo, das bei allen Motiven verwendet wird, bildet zugleich eine inhaltliche und gestalterische Klammer, die beide Spendearten ins Bewußtsein rücken will (Abb. 2).

BLUT + PLASMA SPENDE
JEDER TROPFEN HILFT

Abb. 2 **Logo der Blutspendekampagne**

Die Erwachsenenmotive „Spenderin" und „Spender" mit der Testimonialaussage: „Ich spende. Damit Menschen wieder leben und lachen können" ermöglichen eine Identifikation mit Spendern, die auf sympathische Art ihre Einstellung ausdrücken, anderen Menschen gerne durch Blut- und Plasmaspenden wieder Lebensfreude zu schenken. Ein wesentlicher Aspekt bei der Motivauswahl war zusätzlich, dabei der Zielgruppe eine Spenderin und einen Spender als Identifkationsfiguren anzubieten.

Informationen über das Internet

Die Informationswege ändern sich, wenn sich neue Medien auf dem Informationsmarkt etablieren und andere Informationsgewohnheiten und Bedürfnisse entstehen. Dieser sich derzeit abzeichnenden Situation auf dem Informations- und Aufklärungssektor trägt die BZgA Rechnung und wird innerhalb der Gemeinschaftskampagne ein strukturiertes Internetangebot zum Thema Blut- und Plasmaspende aufbauen. Mit einem solchen Internetangebot soll sowohl der Bevölkerung als auch den Kooperationspartnern selbst die Möglichkeit gegeben werden, sich über Aktionen im Feld zu informieren.

Unter der Homepage ***http:// www. blutplasma.de*** soll zukünftig u.a. ein Veranstaltungskalender die Vernetzung der Aktionen aller Kampagnenpartner unterstützen. Außerdem werden Informationen zur Blut- und Plasmaspendekampagne gegeben und für Interessierte auch per Internet die Adressen der Spendezentren in Deutschland zugänglich gemacht. Die BZgA ist über ihre eigenen Recherchen hinaus daran interessiert, Hinweise zu themenrelevanten Hyperlinks aus dem Fachkreis zu erhalten.

Literatur

1. European Commission (1995) **Eurobarometer 41.0 „Europeans and Blood"**, S. 10

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 121–131 © Springer-Verlag 1999

H. Lefèvre[1] • **G. Walther-Wenke**[2] • **J. Burkhard**[3] • [1]DRK Blutspendedienst,NRW , Hagen • [2]DRK Blutspendedienst, Münster • [3]DRK Blutspendedienst, Breitscheid

Leukozytendepletion

Zusammenfassung

Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Frischplasmapräparate aus Einzelspenden enthalten Leukozyten, die eine Reihe unerwünschter Wirkungen auslösen können. Moderne Filtrations- und Hämapheresetechniken erlauben eine Reduktion der Restleukozyten auf unter 1×10^6 pro Präparat. Die Einhaltung kontrollierter Bedingungen ist am besten durch die standardisierte Prestorage-Filtration in der Blutbank zu erreichen. Es handelt sich um eine effektive Methode, um zytokin- und leukozytenvermittelte febrile Transfusionsreaktionen (FNHTR) zu verhindern, einer primären Immunisierung gegen Leukozyten- und Histokompabilitätsantigene vorzubeugen, die Übertragung leukozytenassoziierter Viren, insbesondere Cytomegalievirus (CMV), zu vermeiden und präparationsbedingte bakterielle Septikämien im Einzelfall auszuschließen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß sich durch Leukozytendepletion die postoperative Infektionshäufigkeit, die Tumorrezidivrate und die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen senken läßt. Die indikationsbezogene Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten ist etabliert.
Für eine generelle Filtration aller leukozytenhaltiger Blutkomponenten haben sich einige europäische Länder bereits entschieden.
Für Deutschland befürworten die Autoren unter Berücksichtigung der rechtlichen Anforderung nach dem Arzneimittelgesetz und nach Abwägung von Kosten-Nutzen-Aspekten eine generelle Leukozytendepletion.

In der modernen Blutkomponententherapie kommen Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Frischplasma zur Anwendung, die aus Vollblut hergestellt oder mittels maschineller Apherese gewonnen werden.

„Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und aus Einzelspenden hergestellte Frischplasmapräparate (Quarantäneplasma, MB-Plasma) enthalten Leukozyten, die eine Reihe unerwünschter Wirkungen auslösen können."
Je nach angewendeter Präparationstechnik werden unterschiedliche Reduktionen des Leukozytengehaltes erreicht (Tabelle 1).

Entsprechend der Menge an Restleukozyten in Erythrozytenpräparaten und Thrombozytenkonzentraten kann es bei den Empfängern in unterschiedlicher Häufigkeit zu Immunreaktionen und/oder zu leukozytenassoziierter Erregerübertragung kommen [1].

Durch Leukozyten hervorgerufene unerwünschte Reaktionen

Immunreaktionen

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)

Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR) werden definiert als ein Temperaturanstieg von 1°C oder mehr, der in Zusammenhang mit einer allogenen Transfusion steht, ohne daß Symptome anderer transfusionsbedingter Reaktionen oder sonstige klinische Bedingungen vorliegen, die als Ursache gelten können [2].

Es besteht heute die übereinstimmende Auffassung [3–5, 7], daß FNHTR durch Zytokine ausgelöst werden. Diese Zytokine können entweder durch die Reaktion präformierter Alloantikörper des Empfängers mit den transfundierten Leukozyten ausgeschüttet werden oder mit dem Präparat aus zerfallenen Leukozyten in den Empfängerkreislauf gelangen und als Pyrogene wirken. Die Häufigkeit der FNHTR wird mit 1% [1] bis 6,8% [6] nach Erythrozyten-Transfusion, bei Patienten mit vorangegangener Reaktion mit 15% [2] angegeben. Nach Thrombozytentransfusion kommt es in bis zu 30% zu einer FNHTR [1]. Die Frequenz der FNHTR steigt proportional zum Leukozytengehalt und zur Lagerzeit [7] an. Die Häufigkeitsangaben schwanken entsprechend der Präparationstechnik der Komponenten und ihres davon abhängigen Leukozytengehalts.

Bei Anwendung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten mit $<5\times10^8$ Leukozyten pro Einheit [7] und Thrombozytenkonzentraten mit $<3\times10^6$ Leukozyten pro Einheit (2) kann die FNTHR weitgehend vermieden werden.

HLA-Immunisierung

Die HLA-Merkmale transfundierter Leukozyten können zur Bildung von

H. Lefèvre,
DRK-Institut, Feithstraße 180-186,
D-58097 Hagen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 121–131 © Springer-Verlag 1999

H. W. Lefèvre • G. Walther-Wenke •
J. Burkhard

Leucocyte-depletion

Summary

Red cells, platelet concentrates and fresh frozen plasma of a single donation contain leucocytes, causing a lot of side effects. Modern filtration- and apheresis-techniques lead to a reduction of residual leucocyte counts of $<1x10^6$ per unit. The best method to achieve controlled and validated conditions is the blood bank performed standardised prestorage-filtration. This is an effective method, to prevent cytokine-mediated and leucocyte-mediated febrile nonhaemolytic transfusion reactions (FNHTR), to prevent a primary immunisation to leucocyte- and histocompatibility-antigens, to avoid transmission of viral infections by blood transfusion, e.g. Cytomegalovirus (CMV) and to exclude in special cases bacterial septicaemia. In addition, there are references to reduce the postoperative infections, the rate of recurrence of a tumor and the postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. The use of leucocyte-depleted blood components for special indications is meanwhile established. Some European countries have made a decision for a general filtration of all blood components containing leucocytes. The authors recommend the general leucocyte-depletion of blood components considering the German medical law (AMG) and cost/benefit ratio.

Leitthema: **Blut/Blutspende**

Tabelle 1
Leukozytengehalt von Blutkomponenten

Blutkomponente	Leukozytengehalt pro Einheit
Vollblut (500 ml)	$> 3000 \times 10^6$
Erythrozytenkonzentrate	
Erythrozytenkonzentrat buffy coat-frei	$< 1200 \times 10^6$
Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	$< 100 \times 10^6$
Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat	
1. Generation	$< 5 \times 10^6$
2. Generation	$<1 \times 10^6$
Thrombozytenkonzentrate	
Thrombozytenkonzentrat aus Vollblut (aus PRP)	$<200 \times 10^6$
Thrombozytenkonzentrat aus Vollblut (aus buffy coat)	$<50 \times 10^6$
Thrombozytapheresekonzentrat	$<500 \times 10^6$*
Leukozytendepletiertes Thrombozytapheresekonzentrat	$<1 \times 10^6$
Leukozytendepletiertes Thrombozytenkonzentrat aus Vollblut	$<0{,}2 \times 10^6$

**Mit einigen Apheresemaschinen werden deutlich niedrigere Restleukozytenzahlen erreicht*

HLA-Alloantikörpern führen. Die Entwicklung einer HLA-Immunisierung ist abhängig von der Menge der übertragenen allogenen Leukozyten. Als kritische Grenze wird die Transfusion von mehr als 5×10^6 Leukozyten pro Transfusion angesehen [8]. Die Häufigkeit einer HLA-Immunisierung durch vorausgegangene Transfusionen und Schwangerschaft wird in 16% [9] bis 31% [10] der Fälle gefunden. In einzelnen Studien lag die HLA-Immunisierung durch Plättchentransfusion höher und wurde mit bis zu 71% [11] angegeben.

Eine HLA-Immunisierung kann zu febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktionen, zu einem Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen [50] und zu Komplikationen bei Organtransplantationen führen. Durch konsequente Anwendung leukozytendepletierter Komponenten, die weniger als 5×10^6 Restleukozyten pro Einheit enthielten, konnte die Alloimmunisierung von 16% auf 2,3% reduziert [9] bzw. die Entwicklung eines Refraktärzustandes gegenüber Thrombozyten von 13% auf 3% zurückgeführt werden [50].

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Granulozytenspezifische und HLA-Alloantikörper führen über die Antikörperbindung zur Aggregation von Granulozyten mit Freisetzung von Proteasen und Zytokinen. In der Folge kommt es zur Hyperpermeabilität von Kapillarwänden mit Lungenödem und pulmonalen Infiltraten. Ursächlich sind meistens Alloantikörper vom Spender, insbesondere bei der Transfusion von therapeutischem Einzelspender-Frischplasma, seltener Empfänger-Alloantikörper, die mit transfundierten Spendergranulozyten reagieren [12–14].

Im Falle präformierter Alloantikörper beim Empfänger kann die seltene aber sehr gefährliche Reaktion durch die Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten vermieden werden. Zur Vermeidung einer spenderbedingten Übertragung von granulozytenspezifischen und HLA-Alloantikörpern wird die Transfusion von in Additivlösung aufgeschwemmten Erythrozytenkonzentraten empfohlen [13].

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Die transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), eine potentiell tödliche Erkrankung, ist Folge der Ansiedlung von immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders im Empfänger. Dies wird vor allem bei immunsupprimierten Empfängern beobachtet, gelegentlich aber auch bei intakter Immunkompetenz. Die meisten transfusionsbedingten GvHD wurden durch Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate ausgelöst, aber auch Thrombozytenkonzentrate, Granulozytenpräparationen und Frischplasma mit vitalen Lymphozyten hatten eine GvHD zur Folge [1]. Die beobachtete Häufigkeit der GvHD nach Transfusion liegt bei 1 pro 10^6 Transfusionen [15].

Leukozytendepletion allein gilt nicht als ein ausreichendes Verfahren zur Prävention der GvHD, da immumkompetente Lymphozyten nicht immer ausreichend entfernt werden [16]. Deshalb wird für Risiko-Patientengruppen die Bestrahlung zellhaltiger Produkte mit 30 Gy empfohlen [17].

Immunmodulation

Der günstige Einfluß von Bluttransfusionen auf die Überlebensrate von Nierentransplantaten ist seit langem bekannt [18].

Mit „negativem Transfusionseffektî [19] wird eine transfusionsinduzierte Immunsuppression mit erhöhter Tumorrezidivrate und Zunahme postoperativer Infektionen bezeichnet. Der Mechanismus der transfusionsassoziierten Immunmodulation ist bisher nicht ausreichend verstanden [1]. Die transfusionsinduzierte Immunsuppression scheint auch durch allogene Leukozyten vermittelt zu sein. In drei von vier Studien hatte die Anwendung von leukozytendepletierten Blutkomponenten eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität zur Folge [20]. Ob die erst kürzlich mitgeteilte Senkung der Mortalität bei Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen nach Anwendung leu-

Tabelle 2
Durch Leukozyten ausgelöste Immunreaktionen

Transfusionsreaktion	Ätiologie	Betroffene Patientengruppe	Häufigkeit	Prävention
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	Zytokine aus Spenderleukozyten	Alle Patientengruppen, insbesondere Polytransfundierte	0,1–7% nach Erythrozytentransfusion, bis 30% nach Thrombozytentransfusion in Abhängigkeit vom Restleukozytengehalt	Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten
HLA-Immunisierung	Alloantikörperbildung gegen HLA-Merkmale, die der Empfänger nicht besitzt	Alle Patientengruppen, insbesondere Polytransfundierte	16–31%, in Einzelbeobachtungen bis 71%	Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten mit $<5x10^6$ Leukozyten pro Transfusionseinheit
Refraktärzustand gegenüber Thrombozyten	HLA-Antikörper	Alle Patientengruppen, insbesondere Polytransfundierte	~13%	Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten mit $<5x10^6$ Leukozyten pro Transfusionseinheit
Transfusionsassozierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	Alloantikörper gegen Granulozyten – vom Spender – oder seltener Antikörper des Empfängers	Alle Patientengruppen, Polytransfundierte	selten ~6% Mortalität	- in Additivlösung aufgeschwemmte Erythrozyten-Konzentrate – leukozytendepletierte Blutkomponenten
Transfusionsbedingte Graftversus-host-Erkrankung (GvhD)	Ansiedling von Spender-T-Lymphozyten	Patienten mit geschwächter Immunitätslage, HLA-Verwandschaft mit Spender	Selten 1 pro 10^6 Transfusionen Mortalität >90%	Bestrahlung der Blutkomponenten mit 30 Gy
• Erhöhte Tumorrezidivrate • Postoperative infektiöse Komplikationen • Erhöhte Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen	Immunmodulation/ Immunsuppression durch transfundierte Leukozyten	Chirurgische Patienten		Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten mit $<1x10^6$ Leukozyten pro

Tabelle 3
Leukozyten-assoziierte Infektionsübertragungen

Erreger	Übertragbarkeit durch zelluläre Blutkomponenten	Krankheitsbild	Prävention durch Leukozytendepletion
CMV	ja	CMV-Mononukleose Bei Immunsuppremierten: Pneumonie, schwerer Allgemeininfekt	ja
HTLV-I/II	ja	T-Zell-Leukämie (ATL) Tropische spastische Parese (TSP)	wahrscheinlich
EBV	ja	Mononukleose	wahrscheinlich
HHV-8	ja	Kaposi-Sarkom(?) bei Immunsupprimierten	nicht untersucht
nvCJK	unbekannt	Spongiforme Enzephalopathie	unbekannt
Bakterielle Mikroorganismen	In eine Blutkomponente gelangte Keime können von phagozytierenden Leukozyten aufgenommen werden	Septische Komplikationen	Von Leukozyten phagozytierte Keime können mit den Leukozyten entfernt werden

kozytenfiltrierter Blutkomponenten [59] immunvermittelt ist, bleibt unklar. Der wiederholt beobachtete Rückgang von postoperativen bakteriellen Infektionen nach Anwendung filtrierter Blutkomponenten [60] wurde in einigen Studien nicht bestätigt [61, 62] (Tabelle 2).

Übertragung von Krankheitserregern durch Leukozyten in Blutkomponenten

Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus (CMV) ist bei einem hohen Prozentsatz gesunder Spender in Leukozyten präsent und wird durch leukozytenhaltige Blutkomponenten auf Empfänger übertragen. Die Häufigkeit der Übertragung von CMV durch unausgewählte Blutkomponenten liegt bei 13% bis 23% [24]. Bei Risikopatienten (CMV-negative Schwangere, Frühgeborene, CMV-negative Knochenmarkempfänger, Leukämiekranke, AIDS-Erkrankte) kann es zu schwerwiegenden Erkrankungen [21] mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität [22] kommen. Neben der Auswahl Anti-CMV-negativer Blutkomponenten ist die Leukozytendepletion eine wirksame vorbeugende Maßnahme. Die Leukozytendepletion gilt mittlerweile als gleichwertig zur Gabe Anti-CMV-negativer Komponenten [22–24].

HTLV-I/II

Für Humanes T-Zelleukämievirus (HTLV) sowohl vom Typ I als auch Typ II sind T-Lymphozyten die Zielzellen. Infizierte Zellen können durch Transfusion leukozytenhaltiger Blutkomponenten übertragen werden [25]. Die Manifestationsrate liegt bei 1% bis 5% [27].

HTLV-I-Infektionen können nach langer Latenzzeit zu T-Zell-Leukämien (ATL), zur tropischen spastischen Parese (TSP) und zur HTLV-I-assoziierten Myelopathie führen. Eine Übertragung durch Blutprodukte ist in Deutschland bisher nicht beobachtet worden [27].

Ob durch Leukozytendepletion eine ausreichende Entfernung von infizierten Zellen erreicht werden kann, ist bisher nicht zweifelsfrei gesichert. Die Zahl von Leukozyten, die provirale Tax-Sequenzen enthielten, konnte aber durch Filtration von Blutkomponenten auf nicht mehr nachweisbare Werte reduziert werden [26].

EBV

Das Eppstein-Barr-Virus (EBV) ist ein B-Zellen-assoziiertes Virus und damit durch leukozytenhaltige Blutkomponenten übertragbar [21]. Es kann eine lymphoproliferative Erkrankung (Mononukleose) hervorrufen. Wie häufig es durch leukozytenhaltige Blutkomponenten zu einer Infektion kommt, ist nicht bekannt. Es wird angenommen, daß eine Übertragung durch Leukozytendepletion verhindert werden kann [1].

HHV-8

Das Humane Herpes Virus 8 wurde im Blut normaler Blutspender auf B-Zellen vom CD 19-Typ gefunden [28]. Das Virus ist eng mit dem Kaposi-Sarkom assoziiert, aber nicht notwendigerweise das auslösende Agens. Die HHV-8-Prävalenz wird niedrig eingeschätzt, obwohl Antikörper gegen das Virus bei 2% bis 20% der Blutspender gefunden werden [29]. Ob sich eine Virusübertragung durch Leukozytendepletion vermeiden läßt, ist nicht untersucht. Eine Leukozytenentfernung könnte aber die Zahl infektiöser B-Zellen reduzieren [45].

CJK

Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) ist die humane Form der übertragbaren spongiformen Enzephalopathie, die nach der heute vorwiegenden Auffassung durch ein pathologisches Prionprotein als infektiöses Agens ausgelöst wird [30]. Das infektiöse Agens für die neue Variante (nvCJK), die sich von der klassischen Form wesentlich unterscheidet, ist wahrscheinlich der Erreger der BSE, der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie [31–33]. Es gibt Hinweise, daß B-Lymphozyten das pathologische Prionprotein tragen [34]. Im lymphoretikulären Gewebe wurde pathologisches Prionprotein nachgewiesen [35].

Die Übertragung der klassischen CJK durch Blutkomponenten und Plasmaderivate wird als ausgeschlossen angesehen [30]. Nicht auszuschließen ist dies jedoch für die nvCJK, die erst seit 1996 bekannt ist. Es besteht die Besorgnis, daß die nvCJK durch lymphatische Zellen, die das pathogene Agens tragen könnten und in die Blutbahn ausgeschüttet werden, mittels der Blutkomponententransfusion von Mensch zu Mensch übertragen werden.

„Ohne sichere Hinweise, ob die nvCJK durch Leukozyten in Blutkomponenten übertragen wird, wird dennoch höchst vorsorglich erwogen [47], alle zellulären Blutkomponenten einer Leukozytendepletion zu unterziehen."

Großbritannien hat sich zur Verhütung einer CJK-Übertragung für eine generelle Leukozytendepletion entschieden: „Although the risks are still theoretical, it is better to be safe than sorry." [49] (Tabelle 3).

Bakterielle Kontamination

Eine bakterielle Kontamination von Blutkomponenten kann nie ganz ausgeschlossen werden. Mögliche Ursachen sind Spenderbakteriämie, unzureichende Desinfektion der Punktionsstelle, Belüftung des Entnahmesystems sowie eine Beschädigung des Beutelsystems bei Herstellung, Lagerung und Transport. Die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten bei Zimmertemperatur begünstigt eine Keimvermehrung. Die Kühllagerung der Erythrozytenkonzentrate bei 4°C unterstützt selektiv das Wachstum von Yersinia enterocolitica und psychrophilen Pseudomonaden.

0,046% bis 0,1% der Thrombozytenkonzentrate sind mit Keimen kontaminiert [38, 44]. Für Frankreich wird die Häufigkeit einer bakteriellen Infektion durch Blutübertragungen mit 7:100 000 angegeben [46]. Die Häufigkeit einer durch Erythrozytenkonzentrate hervorgerufenen tödlichen Sepsis wird auf unter eine auf 1 Million transfundierte Präparate geschätzt [41], für Thrombozytenkonzentrate liegt sie bei 10 bis 20 pro 1 Million Transfusionen [64].

Durch eine Leukozytendepletion, die einige Stunden nach der Blutentnahme vorgenommen wird, lassen sich von Leukozyten phagozytierte Bakterien entfernen [39, 40, 42, 43].

Verfahren zur Entfernung von Leukozyten aus Blutkomponenten

Separation nach Zentrifugation

Blutzellen unterscheiden sich in ihrem spezifischen Gewicht vom Plasma. Die verschiedenen Zelltypen des Blutes besitzen unterschiedliche Volumina und eine unterschiedliche mittlere Dichte (Tabelle 4).

Entsprechend unterschiedlich ist das Sedimentationsverhalten der verschiedenen Blutbestandteile im Schwerefeld, was zur Trennung der Blutbestandteile mittels Zentrifugation genutzt wird. In einem flexiblen Beutelsystem wird Vollblut zentrifugiert, wobei sich die Blutbestandteile in Schichten absetzen. Durch Auspressen in speziellen „Beutelpressen" werden die verschiedenen Schichten in anhängende Satellite-Beutel überführt. Durch in das System eingebaute Filter können zusätzliche Abtrennungen vorgenommen werden. Im heute üblichen „buffy-coat-freien Erythrozytenkonzentrat" sind noch 25% bis 45% der Leukozyten des Ausgangsvollblutes enthalten. Nur durch Filtration ist eine ausreichende Leukozytendepletion zur Vermeidung leukozytenbedingter unerwünschter Wirkungen durch Blutkomponenten zu erreichen (Tabelle 1).

Separation mittels Hämapherese

Der Einsatz spezieller Hämapheresetechniken erlaubt die Herstellung von verschiedensten Blutpräparationen. Grundsätzlich unterscheiden sich diese Techniken von der konventionellen Vollblutspende durch den Einsatz von Zellseparatoren mit extrakorporalem Kreislauf am Spender [65].

Im Rahmen einer Plasmapherese wird zellfreies Plasma üblicherweise mittels Gegenstromfiltration gewonnen, indem das Blut an einer Membran, deren Porengröße den Durchtritt der Blutzellen nicht gestattet, getrennt wird [48]. Eine weitere Möglichkeit ist die Gewinnung von zellarmem Plasma mit Zellseparatoren [65].

Die Trennungsverfahren in Apheresemaschinen verschiedener Hersteller unterscheiden sich insbesondere durch das Grundverfahren eines kontinuierlichen bzw. diskontinuierlichen Blutflusses sowie den verschiedenartigen Aufbau der Separationskammern. Grundsätzlich wird die Auftrennung des Blutes durch Zentrifugation erreicht. Hauptanwendungsgebiet ist derzeit die Herstellung von Thrombapheresekonzentraten. Mit gleichartigen Verfahren ist jedoch auch die Herstellung anderer Blutzubereitungen (z.B. Granulozytenkonzentrate, Stammzellpräparate) möglich [48, 65–67].

Modifikationen an den Separationskammern sowie an den Sammelprotokollen erlauben heute die Herstellung von Thrombozytapheresekonzentraten mit einer Leukozytenkontamination von $<1\times10^6$ Leukozyten/Einheit ohne zusätzliche Filtration [68–73].

Tabelle 4
Volumen und Dichte der Hauptblutbestandteile [48]

	Mittlere Dichte (g/ml)	Mittleres Volumen fl (10^{-15} l)
Plasma	1.026	
Thrombozyten	1.058	16
Monozyten	1.062	740
Lymphozyten	1.070	230
Neutrophile	1.082	270
Erythrozyten	1.100	87

Leukozytendepletion mittels Filtration

Vergleichbar der Gegenstromfiltration können Flüssigkeiten nach dem Prinzip der mechanischen Abscheidung aufgrund der definierten Porengröße der Filtermedien gefiltert werden. Diese sogenannte ***Oberflächenfiltration*** ist bei der Übertragung von Blutpräparaten durch den vorgeschriebenen Einsatz von Standardfiltern nach DIN 58360 im klinischen Alltag in die Routine eingeführt [74, 17]. Durch Porengrößen von 170 bis 230 µm können Aggregate und Gerinnsel zurückgehalten werden, eine wirksame Leukozytendepletion ist durch diese Filtration nicht zu erreichen.

Ein grundsätzlich anders Verfahren stellt die Leukozytendepletion mittels ***Tiefenfiltration*** dar. Dieses Filtrationsverfahren beruht im wesentlichen auf der Adhäsion von Leukozyten und aktivierten Thrombozyten an den Filterfasern, auf Interaktionen zwischen diesen Zellen sowie der mechanischen Abscheidung. Durch Veränderung der Oberfläche der Filtermaterialien stehen seit einigen Jahren auch Filter zur Verfügung, die eine Aktivierung der Thrombozyten verhindern und dadurch die Filtration von Thrombozytenkonzentraten erlauben [48, 75].

Die eingesetzten Fasermaterialien (üblicherweise Polyester) und deren Benetzbarkeit, die Zusammensetzung der zu filtrierenden Blutpräparate, die Filtrationstemperatur, der Filtrationsflow und somit die Kontaktzeit der Blutzellen am Filtermaterial stellen einige der wichtigen Einflußgrößen dar, die die Effektivität der Filtration beeinflussen [75].

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die einzelnen Filter hinsichtlich ihrer Effizienz zum Teil beträchliche Unterschiede aufweisen können und somit die Verfahren unter Berücksichtigung aller Einflußgrößen zu validieren sind [48, 76–78].

Filtration von Vollblut

Die Filtration von Vollblut mit anschließender Komponententrennung in ein gefiltertes Erythrozytenkonzentrat sowie ein gefiltertes Plasma sind in einigen Blutbanken bereits etabliert. Hierfür stehen Inline-Systeme mit integriertem Leukozytenfilter zur Verfügung. Nachteil dieser Methode ist, daß die Herstellung von Thrombozytenkonzentraten aus der Vollblutspende mit den derzeit zur Verfügung stehenden Filtern ausgeschlossen ist.

Die hergestellten Komponenten entsprechen insbesondere hinsichtlich der Leukozytenkontamination ($<1\times10^6$ / Einheit) und der metabolischen und biochemischen Parameter (Hämolyserate, ATP, 2,3 DPG, pH, Kalium) im wesentlichen den Präparaten, die nach Herstellung der Einzelkomponenten filtriert werden [79–82].

Es konnte gezeigt werden, daß eine Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, die die Qualität des Plasmas beeinträchtigt, bei den untersuchten Filtersystemen und dem angewandten Verfahren nicht nachweisbar ist [79–81]. Desweiteren ergeben sich keine Hinweise auf einen negativen Effekt durch die Filtration, wenn diese Plasmen zur Virusinaktivierung nach dem S/D-Verfahren weiterverarbeitet werden [83].

Filtration von Erythrozytenkonzentrat

Die Filtration von Erythrozytenkonzentraten nach steriler Konnektion von Filtrationssystemen ist ein seit Jahren gängiges Verfahren. Vielfach wurde gezeigt, daß eine Reduktion der Leukozytenkontamination um etwa 4 log-Stufen mit verbesserten Lagerungseigenschaften gegenüber unfiltrierten Erythrozytenkonzentraten erreicht wird [84, 85]. Andere Arbeitsgruppen konnten hingegen keine wesentlichen Unterschiede bei den typischen Lagerungsparametern finden [86].

Seit einiger Zeit stehen Systeme mit integrierten Filtern zur Verfügung, die die Herstellung von Inline-gefilterten Erythrozytenkonzentraten mit vergleichbar guten Ergebnissen ermöglicht [87]. Diese Systeme werden in einigen Blutbanken bereits routinemäßig mit gutem Erfolg eingesetzt [88] und erlauben zudem eine Weiterverarbeitung des buffy coat (BC) zu Thrombozytenkonzentraten.

Die Herstellung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten nach Separation mit einem Zellseparator und anschließender Filtration stellt eine weiteres alternatives Verfahren dar [89].

Filtration von Thrombozytenkonzentrat

Die Filtration von Thrombozytenkonzentraten ist im allgemeinen nur nach steriler Konnektion von Filtern bzw. durch Bedside-Filtration möglich. In einigen Entnahmesets für die Zellseparatoren ist ein Leukozytenfilter integriert, so daß eine Inline-Filtration möglich ist [90].

Die effiziente Leukozytendepletion mittels Filtration wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen für die unterschiedlichsten Thrombozytenpräparationen (Apheresepräparate, Thrombozytenkonzentrate aus plättchenreichem Plasma (PRP) bzw. BC) nachgewiesen [4, 90–96].

Zeitpunkt der Entfernung von Leukozyten aus Blutkomponenten

Prestorage-Filtration

Die Leukozytendepletion vor der Langzeitlagerung erfolgt in der Regel innerhalb von sechs bis 24 Stunden nach der Blutentnahme als Vollblut-, Erythrozytenkonzentrat- bzw. Thrombozytenkonzentrat-Filtration unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen als Teil der Herstellungsroutine in der Blutbank (Prestorage-Filtration). Eine Reihe von Aspekten spricht für die möglichst frühzeitige Leukozytenentfernung. Die innerhalb der 24 Lagerungsstunden einsetzende Desintegration von Leukozyten führt zur Freisetzung von Cytokinen, Leukotrienen, Serotonin, Histamin, Sauerstoffradikalen, proteolytischen Enzymen, phagozytierten Bakterien, intrazellulären Viren und zur Entstehung von Membranfragmenten [65, 94, 97–99].

Der optimale Depletionszeitpunkt wird so gewählt, daß die phagozytotische Aktivität der Leukozyten für kontaminierende Bakterien und Pilze durch Lagerung bei Raumtemperatur für sechs Stunden genutzt und der Freisetzung unerwünschter Inhaltsstoffe und der Entstehung von Zellfragmenten zuvorgekommen wird.

Im Vergleich zu nicht- oder später (poststorage) gefilterten Konzentraten zeigen prestorage-gefilterte Erythrozytenkonzentrate bessere Lagerungsdaten bezogen auf Hämolyse, ATP, osmotische Resistenz, Kalium, pH-Wert, Laktatproduktion, Glucoseverbrauch und Parameter der Sauerstofftransportfunktion [80, 81, 87, 100, 101].

Die Prestorage-Filtration von Thrombozytenkonzentraten reduziert gegenüber nicht-filtrierten Präparaten vor allem den Gehalt an Zytokinen mit ihrem Potential, febrile Reaktionen auszulösen [4, 94, 96, 102]. Die Optimierung der Lagerungsparameter ist weniger von der Leukozytendepletion als von der Präparationsmethode abhängig.

Bei Empfängern von Prestorage-Erythrozytenfiltraten, die mittels eines speziellen Filtertyps hergestellt wurden, traten Augenrötungen und Arthralgien auf. Das in den USA registrierte „Red Eye Syndromeî sistierte nach 24 bis 48 Stunden ohne Folgeschäden. Zur möglichen Ursache fehlen bisher Angaben [103].

Bedside-Filtration

Transfusionssysteme mit integriertem Spezialfilter ermöglichen die Leukozytendepletion von zellulären Blutkomponenten während der Transfusion. Ihr Vorteil besteht in der kurzfristigen und patientenbezogenen Indikationsstellung für ein leukozytendepletiertes Präparat. Die indikationsbezogene Beschaffung filtrierter Komponenten aus der Blutbank entfällt. Insbesondere bei der Erythrozytentransfusion kann die Leukozytenreduktion selektiv nach der serologischen Verträglichkeitsprüfung vorgenommen werden.

Die Effektivität der Filtration und damit das Unterschreiten der kritischen Leukozytenmenge pro transfundierter Einheit ist von einer Reihe von Faktoren abhängig, die die Qualität des Filtrats maßgeblich beeinflussen (Tabelle 5).

Nur bei relativ hoher Fließgeschwindigkeit mit einer Filtrationsdauer von 30 bis 60 min, bei einer Produktemperatur von 20 bis 24°C und einer Lagerzeit der Präparate von zwei bis drei Tagen ab Herstellung ist beispielsweise bei Erythrozytenkonzentraten in Additivlösung das angestrebte Resultat zu erzielen. Obligatorisch sind die Schulung des Personals in der praktischen Handhabung und die systematische Qualitätskontrolle mittels Restleukozytenzählung im Filtrat [104–107]. Da eine Standardisierung der Filtrationsbedingungen unter klinischen Bedingungen schwierig ist, sind grenzwertüberschreitende Leukozytenkontaminationen bei der Bedside-Filtration in einem relativ hohen Prozentsatz zu erwarten [108–110].

Eine Reihe von Berichten beschreibt hypotensive Reaktionen bei Empfängern von Thrombozytenkonzentraten und seltener von Erythrozytenkonzentraten während der Bedside-Filtration. Als ursächlich wird die Freisetzung von Bradykinin bei der Filtration und dessen verzögerte Metabolisierung, insbesondere bei Patienten unter ACE-Inhibitor-Behandlung angenommen, wobei ein Zusammenhang zwischen der Bradykinin-Freisetzung und verschiedenen Filtertypen mit positiver bzw. negativer Oberflächenladung diskutiert wird. Offen ist, ob die freigesetzten Bradykininmengen zur Auslösung der Hypotension ausreichen und ob andere Ursachen beteiligt sind. Übereinstimmung besteht insoweit, als daß Hypotensionen nur bei Bedside-Filtration, nicht bei der Anwendung von Blutbank-Filtraten auftreten [111–117].

Tabelle 5
Faktoren, die die Qualität des Filtrates bei der Bedside-Filtration beeinflussen

- Filtrationsdauer
- Produkttemperatur während der Transfusion
- Ausgangsleukozytenzahl des Präparates
- Lagerzeit des Präparates bis zur Filtration
- Anzahl der über einen Filter verabreichten Komponenten
- Handhabung bei der Vorbereitung und Durchführung der Transfusion

Blutbank-versus Bedside-Filtration

Bei der indikationsbezogenen Leukozytendepletion sprechen die schnelle Verfügbarkeit der Filtration sowie logistische Vorteile für den Einsatz von Bedside-Filtern. Dem stehen gravierende Nachteile gegenüber: Der optimale Filtrationszeitpunkt ist aufgrund der frühzeitig einsetzenden Desintegration der Leukozyten verstrichen. Die Einhaltung kontrollierter Bedingungen unter den Aspekten Transfusionsgeschwindigkeit, Produkttemperatur, Filterhandhabung sowie Produktkontrolle zur Überprüfung der Verfahrenseffizienz mit dafür geeigneten Labormethoden ist in der Klinik nicht durchgängig realisierbar. Die GMP-konforme Herstellung leukozytendepletierter Komponenten in der Blutbank beinhaltet die Validierung der Herstellungsprozesse und qualitätssichernde Maßnahmen für die konstante Spezifikation der Produkte [36, 76, 118]. Der Substitution mit Blutbank-filtrierten Erythrozyten- und Thrombozytenpräparaten sollte soweit wie möglich der Vorzug gegeben werden.

Diskussion

Restleukozyten in zellulären Blutkomponenten sind die häufigste Ursache von unerwünschten Reaktionen nach Transfusion von Blutkomponenten. Es ist wünschenswert, die Leukozyten möglichst vollständig aus den Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten zu entfernen. Mit der Entfernung des buffy-coat wird dieses Ziel nicht erreicht. Filtration und optimierte Hämapheresetechniken erlauben die Leukozytenreduktion soweit, daß leukozytenvermittelte Transfusionsreaktionen weitgehend vermeidbar sind.

Die Filtrationstechniken sind entsprechend weit entwickelt, so daß eine Reduktion der Restleukozyten auf 1×10^6 pro Einheit erreicht wird. Dabei ist die Prestorage-Filtration in der Blutbank der Poststorage- und der Bedside-Filtra-

tion vorzuziehen, da nur so schwankungsfrei eine standardisierte und frühzeitige Entfernung erreicht werden kann.

Es haben sich zwei verschiedene Strategien zur Anwendung filtrierter Blutkomponenten herausgebildet:

- Indikationsbezogene Leukozytendepletion
- Ausschließliche Anwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten bei allen Patienten

Indikationsbezogene Leukozytendepletion

Die Befürworter der indikationsbezogenen Leukozytendepletion gehen von der Möglichkeit aus, daß sich bestimmte Patientengruppen identifizieren lassen, bei denen leukozytenbedingte unerwünschte Reaktionen besonders häufig bzw. besonders schwerwiegend sind [51–53]. So gibt beispielsweise das British Committee for Standards in Haematology in einer Richtlinie [51] eine Indikationsliste vor.

Empfohlene Indikationen:
- Wiederholte febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen,
- Vorbeugung zur Reduzierung einer möglichen Transplantatabstoßung nach Stammzelltransplantation,
- Verhütung der Übertragung viraler Infektionen: CMV Fetale/neonatale Transfusion.

Mögliche Indikationen:
Die nachfolgenden Indikationen wurden als nicht ausreichend belegt angesehen und deshalb als „mögliche" Indikationen bezeichnet:

- Verhütung des Refraktärzustandes gegenüber Thrombozyten,
- Nierentransplantation,
- Immunmodulation zur Verhütung postoperativer Infektionen und Tumorrezidive,
- Verzögerung des Fortschreitens einer HIV-Infektion,

Keine Indikation wird für Patienten angenommen, die eine begrenzte Anzahl von Transfusionen innerhalb eines kurzen Zeitraums erhalten.

Als Hauptargument gegen eine generelle Leukozytendepletion aller zellulären Blutkomponenten wird ein nicht ausreichender Kosten-Nutzen-Effekt angeführt [52]. In Deutschland werden die Kosten einer generellen Leukozytenfiltration auf 150 Mio DM pro Jahr geschätzt und deshalb eine indikationsbezogene Filtration empfohlen [63]. Den geschätzten Kosten stehen allerdings Einsparungen durch vermiedene Folgekosten von Transfusionsreaktionen gegenüber, die die Kosten zumindest teilweise kompensieren [54].

Generelle Leukozytendepletion

Getrieben von der Sorge, die neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (nvCJK) könnte durch Blut beim Menschen übertragen werden, ist die Debatte um die Einführung einer generellen Filtration von Blutkomponenten aktuell aufgeflammt. Das britische SEAC (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee) stellte am 15. Juni 1998 fest, daß zwar eine erhebliche Unsicherheit besteht, ob das infektiöse Agens im menschlichen Blut vorkommen könne; wenn dies aber der Fall wäre, finde es sich am ehesten in den Lymphozyten, die durch Filtration weitgehend entfernt werden könnten. Das Kommitee empfahl deshalb der britischen Regierung, die generelle Leukozytendepletion so schnell wie möglich verbindlich zu machen [49, 55]. Die britische Regierung ist dieser Empfehlung gefolgt [56].

Auf Anfrage des US-amerikanischen FDA empfahl das Blood Products Advisory Committee am 18. September 1998 die generelle Leukozytendepletion mit der Begründung, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis unabhänig von Überlegungen zur nvCJK für die generelle Leukozytendepletion spreche [37]. Es handle sich um eine effektive Methode, um zytokin- und leukozytenvermittelte febrile Transfusionsreaktionen zu verhindern, einer primären Immunisierung gegen Leukozyten- und Histokompatibilitätsantigene bei chronisch transfundierten Patienten vorzubeugen sowie eine CMV-Übertragung bei Risikopatienten sicher auszuschließen [57]. In Frankreich, Irland, Norwegen, Portugal und Österreich ist die generelle Leukozytenfiltration entweder schon eingeführt oder in Vorbereitung [58].

Situation in Deutschland

In Deutschland wird zur Zeit von Fachkreisen die indikationsbezogene Leukozytendepletion empohlen [63]. Dabei wird der Prestorage-Filtration der Vorzug gegeben. In einigen Kliniken wird die Bedside-Filtration angewendet, in anderen hat sich die generelle Anwendung leukozytendepletierter Blutkonserven bereits durchgesetzt [9].Die zellulären Blutkomponenten wie auch sonstige aus menschlichem Blut hergestellte Präparate unterliegen dem Arzneimittelgesetz (AMG). Das AMG verpflichtet den Pharmazeutischen Unternehmer, Arzneimittel nach dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik herzustellen und keine Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, die schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

Es ist also die Frage zu klären, ob unerwünschte Transfusionsreaktionen, die bei der Anwendung nicht-filtrierter Blutkomponenten auftreten und durch Filtration vermieden worden wären, über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Darüber sind die Meinungen geteilt.

Argumente für eine generelle Filtration sind:

- Weitgehende Vermeidung der zytokin- und leukozytenvermittelten FNHTR nicht nur bei vorbelasteten Patienten,
- Verringerung einer primären Alloantikörperbildung gegen HLA-Antigene und damit auch Vorbeugung eines Refraktärzustandes gegen Thrombozyten und einer späteren Transplantatabstoßung,
- mögliche Reduktion postoperativer Infektionen,

- mögliche Senkung der Tumorrezidivrate,
- mögliche Senkung der Mortalitätsrate nach kardiochirurgischen Eingriffen,
- Vermeidung seltener aber schwerwiegender Komplikationen wie TRALI und Yersinien-Sepsis,
- sichere Vermeidung der Übertragung von Cytomegalie-Virus und Wegfall der Anti-CMV-Testung,
- mögliche Vermeidung von Übertragungen anderer leukozytenassoziierter Viren (HTLV I/II, EBV, HHV 8).

„Die Leukozytendepletion ist bisher die einzige – wenn auch hypothetische – Möglichkeit, einer denkbaren Übertragung leukozytengebundener Prionen (nvCJK) vorzubeugen."

Die Vorteile einer generellen Filtration aller zellulären Blutkomponenten liegen auf der Hand, nur die zusätzlichen Kosten lassen die Beteiligten zögern. Eine sorgfältige Abwägung der direkten Kosten gegenüber den kompensierenden Kosteneinsparungen durch vermiedene Nebenwirkungen muß erfolgen, obwohl sie schwierig ist. Auf dieser Grundlage und einer Nutzen-Schaden-Analyse ist zu prüfen und zu bewerten, ob die Verabreichung herkömmlicher Blutkomponenten ohne Leukozytenfiltration über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgeht.

Literatur

1. Bordin JO, Heddle NM et al. (1994) **Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products.** Blood 84: 1703–1721
2. Roelcke D (1996) **Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen.** In Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 525–548
3. Stack G, Baril L (1995) **Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells.** Transfusion 35: 199–203
4. Aye MT, Palmer DS et al. (1995) **Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage.** Transfusion 35: 117–124
5. Stack G, Snyder EL (1995) **Leukodepletion to prevent transfusion reactions: effects on cytokines and other biologic response modifiers.** In: Sweeny J, Heaton A (Hrsg) Clinical Benefits of Leukodepleted Blood Products. Springer, Heidelberg
6. Heddle NM, Klama LN et al. (1993) **A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions.** Transfusion 33: 794–797
7. Heddle N N, Kelton J (1996) **Febrile nonhemolytic transfusion reactions**. In: Popovsky MA (Hrsg) Transfusion Reactions. AABB Press, Bethesda, Maryland, pp 45–80
8. Fisher M, Chapman JR et al. (1985) **Alloimmunisation to HLA Antigens following Transfusions with Leucocyte-Poor and Purified Platelet Suspensions.** Vox Sang 49: 331–335
9. Barz D (1998) **Die Übertragung von in-line filtrierten Erythrozytenkonzentraten ist eine Voraussetzung zur Senkung von transfusionsbedingten Risiken und zur Verwirklichung der Qualitätssicherung bei der Theapie mit Blutprodukten.** Infusionsther Transfusionsmed 25(S1): 40
10. Novotny VMJ,van Doorn R et al. (1995) **Occurrence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtred platelets and red blood cells: A Prospective Study.** Blood 85: 1736–1741
11. Andreu G (1992) **Should all platelet ceoncentrates issued be leukocyte-poor? International Forum.** Vox Sang 62: 60–61
12. Popovsky MA, Chaplin HC et al. (1992) **Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy.** Transfusion 32: 589–592
13. Bux J, Hoch J et al. (1994) **Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz.** Dtsch med Wschr 119: 19–24
14. Popovsky MA, Moore SB (1985) **Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury.** Transfusion 25: 573–577
15. Linden JV, Pisciotto PT (1992) **Transfusion-associated graft-versus-host disease and blood irradiation.** Transfusion Medicine Reviews 6: 116–123
16. Akahoshi M, Takanashi M et al. (1992) **A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters.** Transfusion 32: 169–172
17. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg.) Deutscher Ärzteverlag; 1995
18. Opelz G, Terasaki PJ (1978) **Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions.** N Engl J Med 299: 799–803
19. Eckstein R (1996) **Immunmodulatorische Wirkung von Bluttransfusionen bei Organtransplantation und in der Onkologie.** In: Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 449–453
20. Jensen LS (1998) **Clinical importance of leukocyte depletion in surgical patients.** Infusionsther Transfusionsmed 25: 288–294
21. Caspari G, Gerlich W et al. (1996) **Durch Blut übertragbare Infektionskrankheiten.** In: Müller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 547–584
22. Hillyer CD, Emmens RK et al. (1994) **Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of seronegative donor units.** Transfusion 34: 929–934
23. Bowden RA, Slichter SJ et al. (1995) **A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant.** Blood 86: 3598–3603
24. Böck M, Peschke H (1996) **Die CMV-negative Blutkonserve: Wie wichtig ist sie wirklich?** Ärzteblatt Sachsen-Anhalt 7: 44–48
25. Sandler SG, Fang CT et al. (1991) **Human T-cell lymphotropic virus type I and II in transfusion medicine.** Transfusion Medicine Reviews 5: 93–107
26. Zucker-Franklin D, Pancake BA (1998) **White cell reduction by filtration may significantly decrease human T-lymphotropic virus type 1 Tax sequences and Tax-encoded proteins in blood used for transfusion.** Transfusion 38: 317–318
27. Arbeitskreis Blut des Bundesministerium für Gesundheit (1998) **HTLV-Papier.** Bundesgesundhbl 41: 512–517
28. Blackbourn DJ, Ambroziak J et al. (1997) **Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American Blood.** Lancet 349: 609–611
29. Allain JP (1997) **Screening blood donors for markers of new viruses.** Lancet 349: 584–585
30. Arbeitskreis „Blutî des Bundesministeriums für Gesundheit (1998) **Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) bzw. humane übertragbare (transmissible) spongiforme Enzephalopathien (TSE);** Bekanntmachung des Robert Koch-Instutes. Bundesgesundhbl 41: 78–83
31. Bruce ME, Will RG et al. (1997) **Transmissions to mice indicate that'new variant' CJD is caused by the BSE agent.** Nature 389: 498–501
32. Hill AF, Desbruslais M et al. (1997) **The same prion strain causes vCJD and BSE.** Nature 389M: 448–450
33. Almond J, Pattison J (1997) **Human BSE.** Nature 389: 437–438

34. Klein AA, Frigg R et al. (1997) **A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie.** Nature 390: 687–690
35. Brown P (1997) **B lymphocytes and neuroinvasion.** Nature 390: 662–663
36. Pollclinico S, Orsala-Malpighi (1997) **Process controll of filtred red blood cell: which counting method?:** Transfusion Medicine 7: 217–219
37. Blood Products Advisory Committee of FDA (1998) **BPAC recommends use of universal leukoreduction.** National Office, USA; September 21, 1998
38. Neumeister B, Koerner K (1997) **Fatal yersinia enterocolitica septicemia after transfusion of red cells – case report and review of the literature.** Infusionsther Tranfusionsmed 24: 14–19
39. Högman CF, Gong J et al. (1991) **White cells protect donor blood against bacterial contamination.** Transfusion 31: 620–626
40. Högmann CF, Engstrand L (1998) **Serious bacterial complications from blood components – how do they occur?** Transfusion Medicine 8: 1–3
41. Hoppe PA (1992) **Interim measures for detection of bacterially contaminated red cell components.** Transfusion 32: 199–201
42. Goldman M, Delage G (1995) **The Role of Leukodepletion in the Controll of Transfusion-Transmitted Disease.** Transfusion Medicine Reviews 9: 9–19
43. Buchholz DH, Aubuchon JP et al. (1994) **Effects of white cell reduction on the resistance of blood components to bacterial multiplication.** Transfusion 34: 852–857
44. Blajchman MA (1994) **Transfusion-associated bacterial sepsis: the phoenix rises yet again.** Transfusion 34: 940–941
45. Lefrère JJ, Mariotti M et al. (1997) **Transfusional risk of HHV-8 infection.** Lancet 350: 217
46. Morel P, Hervè P (1998) **Surveillance of Blood Transfusion Safety: Contribution of the Hemovigilance Strategy in France.** Transfusion Medicine Reviews 12: 109–127
47. Birchard K (1998) **Three countries to start leucocyte depletion of donated blood.** Lancet 351: 1112
48. Guide to the preparation, use on quality assurance of blood components. Council of Europe Publishing. 4. Edition; 1998
49. Department of Health, London, Press Release Friday 17th July 1998: Government accepts advice on leucodepletion from spongiform encephalopathy advisory committee
50. TRAP–Studie (1997) **Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to Prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions.** New Engl J Med. 337: 1861–1869
51. British Committee for Standards in Haematology (1998) **Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components.** Transfusion Medicine 8: 59–71
52. Sirchia G, Rebulla P (1997) **Evidence-based medicine: the case for white cell reduction.** Transfusion 37: 543–549
53. Murphy MF, Stevens W (1998) **Universal Leucocyte Depletion of Blood Components – Con.** Infusionsther Transfusionsmed 25: 305–311
54. Schramm, W, Szucs T (1998) **Klinisch-ökonomische Aspekte der Leukozyten-Filterung: Evidenz und Forschungsansätze.** Symposium der DRK-Blutspendedienste: Filtration von Blutprodukten; Dresden 25. April 1997
55. Council of Europe (1998) **Bureau of the committee of experts on blood transfusion and immunohaematology. Leucodepletion for UK blood for transfusion**. Strasbourg, 27 July 1998, Restricted SP-HM: 16
56. Warden J (1998) **Blood supplies to be treated to reduce CJD risk.** BMJ 317: 232
57. EPFA **Europan plasma fractionation association.** Ep-98101Doc. 22. Sept. 1998
58. Blood Weekly September 7&14 1998
59. Watering van de LMG, Hermans J et al. (1998) **Beneficial Effects of Leukocyte Depletion of Transfused Blood on Postoperative Complications in Patients Undergoing Cardiac Sugery.** Circulation 97: 562–568
60. Jensen LS, Kistmeyer-Nillsen P et al. (1996) **Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy coat-poor blood transfusion and complication after colorectal surgery: a prospective study.** Lancet 348: 841–845
61. Blajchman MA (1997) **Allogeneic blood transfusion, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answer yet?** Transfusion 37: 121–125
62. Houbiers JG, van de Velde CJ et al. (1997) **Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study.** Transfusion 37: 126–134
63. Arbeitskreis „Blut" des Bundesministeriums für Gesundheit. **Filtration von zellulären Blutpräparaten.** Im Druck
64. Dodd RY (1994) **Adverse Consequences of Blood Transfusion: Quantitative Risk Estimates.** In: Nance S T (Hrsg) Blood Supply: Risks, Perceptions and Prospects for the Future. AABB Press, Bethesda, Maryland, pp 13–14
65. Bux J (1996) **Herstellung von Blutkomponenten.** In: Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 229–244
66. Moog R, Höffkes HG et al. (1996) **Comparison of Two Different Techniques for Harvesting Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPC): Reduced Volume PBPC Collection versus Discouninuous Flow System.** Infusionsther Transfusionsmed 23: 204–208
67. Müller N (1997) **Preparation of Single Donor Platelet Concentrates with Blood Cell Separators.** Clin Lab 43: 541–546
68. Moog R, Müller N (1996) **Thrombazytaphere-se mit dem Fresenius AS TEC 204 Blutzellseparator (Abstract).** Infusinther Transfusionsmed 23 (Suppl 3): 22
69. Zingsem J, Glaser A et al. (1996) **Preparation of white cell-reduced platelet concentrates using a new cytapheresis System** Infusionsther Transfusionsmed 23: 24
70. Zingsem J, Zimmermann R et al. (1996) **First experiences with the new cell separator Fresenius AS.TEC 204.** Infusionsther Transfusionsmed 23: 24
71. Ambruso D, Hlavinka D et al. (1995) **Evaluation of an apheresis system for production of leukocyte-reduced platelets.** Infusionsther Transfusionsmed 22, 2: 46
72. Schramek G, Kalb R (1995) **Low WBC-plateletpheresis with the fresenius AS 104.** Infusionsther Transfusionsmed 22: 48
73. Zingsem J, Zimmermann R et al. (1997) **Comparison of COBE white cell-reduction and standard plateletpheresis protocols in the same donors.** Transfusion37: 1045–1049
74. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg) Paul-Ehrlich-Institut; 1996: 63
75. Steneker I, Pietersz RNI et al. (1995) **Mechanisms of Leukodepletion by Filtration.** In: Sweeny J, Heaton A (Hrsg) Clinical Benefits of Leukodepleted Blood Products. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 1995
76. Dumont LJ, Dzik WH et al. (1996) **Practical guidelines for process validation and process controll of white cell-reduced blood components: report of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT).** Transfusion 36: 11–20
77. Jung F, Seyfert UT (1998) **Efficacy of Various Blood Bank Filters for Leukocyte Depletion of Red Blood Cell Concentrates.** Infusionsther Transfusionsmed 25: 312–316
78. Dzik S (1997) **Principles of Counting Low Numbers of Leukocytes in Leukoreduced Blood Components.** Transfusion Medicine Reviews 11: 44–55

79. Riggert J, Simson G et al. (1995) **Prestorage Leukocyte Depletion with In-Line Filtration of Whole Blood in Comparison with Blood Component Leukocyte Depletion.** Vox Sang 69: 201–205
80. Riggert J, Schwartz DWM et al. (1997) **Prestorage inline filtration of whole blood for obtaining white cell-reduced blood components.** Transfusion 37: 1039–1044
81. Rapaille A, Moore C et al. (1997) **Prestorage Leukocyte Reduction with In-Line Filtration of Whole Blood: Evaluation of Red Cells and Plasma Storage.** Vox Sang 73: 28–35
82. Masse M (1998) **Whole blood in-line filtration: comparative multicenter study of 925 filtrations performed with 5 in-line filters.** Vox Sang 74 (Suppl 1): 1271
83. Schütz R, Jsic R et al. (1998) **S/D-treated FFP from prestorage inline filtered whole blood.** Vox Sang 74: 1299
84. Pietersz RNI, Reesink HW et al. (1989) **Storage of leukocyte-poor red cell concentrates: filtration in a closed system using a sterile connection device.** Vox Sang 57: 29–36
85. Brecher ME, Pineda AA et al. (1991) **Prestorage leukocyte depletion: effect on leukocyte and platelet metabolites, erythrocyte lysis, metabolism, and in vivo survival.** Seminars in Hematology 28; No. 3, Suppl 5: 3–9
86. Müller-Steinhardt M, Janetzko K et al. (1997) **Impact of various red cell concentrate preparation methods on the eficiency of prestorage white cell filtration and on red cells during storage for 42 days.** Transfusion 37: 1137–1142
87. Heaton WAL, Holme S et al. (1994) **Effects of 3–5 $\log_{10}$ pre-storage leucocyte depletion on red cell storage and metabolism.** British Journal of Haematology 87: 363–368
88. Wegener S, Schlaack P et al. (1997) **Inline-Filtration von Erythrozytenkonzentraten mit dem Leucoflex LCR4 T/B-System.** Infusionsther Transfusionsmed 34: 48–52
89. Zeiler TA, Kretschmer V (1997) **Automated blood component collection with the MCS 3p cell separator: evaluation of three protocols for buffy coat-poor and white cell-reduced packed red cells and plasma.** Transfusion 37: 791–797
90. Moog R, Kalb R et al. (1997) **Herstellung leukozytendepletierte Thrombozytaphereseräpräparate mittels geschlossener Einmalsysteme mit einem Inline-Filter für den Zellseparator AS 104.** Beitr Infusionsther Transfusionsmed 34: 114–117
91. Klüter H, Klinger M et al. (1994) **Einfluß der Leukozytenkontamination auf die Lagerbarkeit von Thrombozytenkonzentraten aus gepooltem Buffy coat.** Beitr Infusionsther Transfusionsmed 32: 61–65
92. Richter E, Lindner M et al. (1995) **Effective leucocyte depletion of platelet concentrates by filtration without flow reduction.** Infusionsther Transfusionsmed 22 (Suppl 1): 19–20
93. Christensen LD, Dickmeiss E (1994) **In vitro evaluation of a new filter for leucocyte depletion of platelet concentrate during component preparation.** Vox Sang 67: 267–271
94. Hetland G, Mollnes TE et al. (1998) **Effect of filtration and storage of platelet concentrates on the production of the chemotaxins C5a, interleukin 8, tumor necrosis factor α, and leukotriene B_4.** Transfusion 38: 16–23
95. Sowemimo-Coker SO, Kim A et al. (1998) **White cell subsets in apheresis and filtered platelet concentrates.** Transfusion 38: 650–657
96. Christensen LL, Grunnet N et al. (1998) **Comparison of the level of cytokine mRNA in buffy coat-derived platelet concentrates prepared with or without white cell reduction by filtration.** Transfusion 38: 236–241
97. Humbert JR, Fermin CD et al. (1991) **Early damage to granulocytes during storage.** Seminars in Hematology 28 No 3, Suppl. 5: 10–13
98. Frewin DB, Dyer S M et al. (1991) **A comparative study of the effect of three methods of leukocyte removal on plasma histamine levels in stored human blood.** Seminars in Hematology 28: No 3; Suppl. 5: 18–21
99. Riedner C, Heim MU et al. (1990) **Possibility to improve preservation of whole blood by leukocyte-depletion before storage.** Vox Sang 59: 78–82
100. Tofotè U, Matthes G (1995) **Leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate, neue Parameter für die Qualitätskontrolle.** mta 10: 623–627
101. Andreu G (1991) **Early leukocyte depletion of cellular blood components reduces red blood cell and platelet storage lesions.** Seminars in Hematology; 28; 3, Suppl. 5: 22–25
102. Müller-Steinhardt M, Kirchner H et al. (1998) **Impact of storage at 22°C and citrate anticoagulation on the cytokine secretion of mononuclear leukocytes.** Vox Sang 75: 12–17
103. Kim D, Eastlund T et al. (1998) **„Red Eyes" and arthralgias following transfusion of prestorage leukocytereduced red blood cells.** Transfusion 38 (Supplement): 435
104. Popovsky MA (1996) **Quality of blood components filtered before storage and at the bedside: implications for transfusion practice.** Tranfusion 36: 470–474
105. Sirchia G, Rebulla P et al. (1996) **Optimal conditions for white cell reduction in red cells by filtration at the patient's bedside.** Transfusion 36: 322–327
106. Alcorta I, Pereira A et al. (1996) **Influence of the red blood cell preparation method on the efficacy of a leukocyte reduction filter.** Vox Sang 71: 78–83
107. Sprogóe-Jakobsen U, Saetre AM et al. (1995) **Preparation of white cell-reduced red cells by filtration: comparison of a bedside filter and two blood bank filter systems.** Transfusion 35: 421–426
108. Kretschmer V (1995) **Filtration von Blut – nützlich oder notwendig?** Infusionsther Transfusionsmed 22: 5–8
109. Ledent E, Berlin G (1994) **Inadequate white cell reduction by bedside filtration of red cell concentrates.** Transfusion 34: 765–768
110. Williamson LM, Wimperiz JZ et al. (1994) **Bedside filtration of blood products in the preservation of HLA alloimmunization – a prospective study.** Blood 83: 3028–3029
111. Yenicesu I, Teczan I et al. (1998) **Hypotensive reactions during platelet transfusions (letter).** Transfusion 38: 410
112. Sweeney JD, Dupuis M et al. (1998) **Hypotonsive reactions to red cell filtred at the bedside, but not to those filtred before storage, in patients taking ACE inhibitors (letter).** Transfusion 38: 410–411
113. Abe H, Ikebuchi K et al. (1998) **Hypotensive reactions with a white cell-reduction filter: activation of kalikrein-kinin casade in a patient (letter).** Transfusion 38: 411–412
114. Belloni M, Alghisi A et al. (1998) **Hypotensive reactions associated with white cell-reduced apheresis platelet concentrates in patients not receiving ACE inhibitors (letter).** Transfusion 38: 412–413
115. Shiba M, Tadokoro K et al. (1997) **Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood brady-kinin level in patients who received filtred platelets.** Transfusion 37: 457–462
116. Hild M, Söderström T et al. (1998) **Kinetics of bradykinin levels during and after leucocyte filtration of platelet concentrates.** Vox Sang 75: 18–25
117. Shimizu T, Nagae M et al. (1998) **Membrane adsorptive properties of a new polyurethane leukocyte reduction filter in comparison with those of a negatively charged polyester filter (letter).** Vox Sang: 75–76
118. Engelfriet CP, Reesink HW (1998) **The use and quality control of leukocyte-depleted cell concentrates.** Vox Sang 75: 82–92

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 132–142 © Springer-Verlag 1999

T. Montag[1] • H. Lange[1] • U. Schmidt[1] • J. Strobel[1] • M. Exner[2]
[1]Paul-Ehrlich-Institut, Langen • [2] Hygiene-Institut der Universität Bonn

Bakterielle Kontamination von Blutkomponenten

Zusammenfassung

Seitdem im Jahre 1915 ein Fall von Syphilis-Übertragung durch Bluttransfusion publiziert wurde, ist die Diskussion um die transfusionsassoziierte bakterielle Infektion nicht mehr verstummt. Nachdem diese Problematik angesichts der Virusinfektionen durch Blut und Blutprodukte über einige Zeit etwas in den Hintergrund geraten war, erfuhr sie in der Literatur der letzten Jahre wieder die erforderliche Aufmerksamkeit. In dieser Arbeit wird die aktuelle Situation hinsichtlich der Kontaminationsraten von Blutkomponenten und der Häufigkeit von transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen dargestellt. Das Spektrum der involvierten Keime wird diskutiert. Weiterhin werden die heutigen präventiven und diagnostischen Möglichkeiten sowie die Verfahren zur Inaktivierung von Bakterien einer kritischen Wertung unterzogen.

Historische Entwicklung

Schon Anfang des Jahrhunderts wurde bekannt, daß durch Bluttransfusionen Mikroorganismen übertragen werden können. Über die transfusionsbedingte Malaria wurde bereits 1911 berichtet, die erste Mitteilung über eine Syphilis-Infektion durch Bluttransfusionen erschien im Jahre 1915. Der erste Bericht über einen transfusionsbedingten Todesfall aufgrund einer bakteriellen Kontamination in den USA wurde 1941 publiziert [1,2].

In den 40er Jahren wurden in Australien mikrobielle Kontaminationsraten bei Blutkomponenten gefunden, die zwischen 0,8% und 45% lagen. Britische Untersuchungen berichteten im gleichen Zeitraum über Werte zwischen 5% und 25%. In diesem Zusammenhang wurden streng aseptische Sammelverfahren in die Transfusionsmedizin eingeführt, die der ebenfalls angeregten Zugabe von Konservierungsmitteln oder Antibiotika vorgezogen wurden. In den frühen 50er Jahren lagen die Kontaminationsraten in den USA zwischen 2,24% und 3,87% [1]. Einen erheblichen Fortschritt erbrachten die 1952 erstmals von Walter und Murphy vorgestellten Kunststoffbeutel zur Blutgewinnung [zitiert nach 3]. Die Einführung der heute allgemein üblichen geschlossenen Systeme aus sterilen, a priori miteinander verbundenen Plastikbeuteln zur Gewinnung, Lagerung und Transfusion von Blutkomponenten, führte nach übereinstimmender Auffassung in der Literatur zu einer drastischen Verringerung der Kontaminationsraten dieser Präparate [4–6, u.a.].

Gegenwärtige Situation

Kontaminationsrate von Blutkomponenten

Die wahre Kontaminationsrate von Blutkomponenten ist schwer zu ermitteln. Die Angaben der Literatur aus den letzten fünf Jahren liegen zwischen 2,5% und 0,005% und schwanken damit um mehr als zwei Zehnerpotenzen [6–13]. Obwohl auch von unterschiedlichen Hygienestandards ausgegangen werden muß, ist ein wesentlicher Grund für die stark voneinander abweichenden Daten in der unzureichenden Definition der eingesetzten Methoden zu suchen. Es bestehen große Unterschiede hinsichtlich des Probenumfangs, des Zeitpunktes der Probenentnahme bzw. der Lagerungsdauer der Blutkomponenten bis zur Testung, der Probenentnahmetechnik, der Inokulumvolumina, der verwendeten Medien und Kulturtechniken, der

Dr. Thomas Montag
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59,
D–63225 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 132–142 © Springer-Verlag 1999

T. Montag · H. Lange · U. Schmidt ·
J. Strobel · M. Exner

Bacterial contamination of blood components

Summary

Since the publication of a case of Syphilis transmission by blood transfusion in 1915 the discussion about transfusion-associated bacterial infection is ongoing. For some time, virus infections through blood and blood products have been highlighted. However, in the last years the attention required has been drawn to the problem of transmission of bacteria. In this publication the present situation concerning the contamination rates through blood components and the frequency of transfusion-associated microbial infections is outlined. The bacteria involved are discussed. Furthermore, the state of the art for prevention and diagnosis as well as the methods for inactivation of bacteria are assessed.

Kultivierungsdauer sowie des Ausschlusses von Sekundärkontaminationen.

In Deutschland wurde von einer Arbeitsgruppe des Arbeitskreises Blut des BMG eine retrospektive Befragung aller Blutspendedienste über die Ergebnisse der Sterilitätstestung in den Jahren 1995/96 vorgenommen [14]. Insgesamt konnten 7,75 Millionen Präparate in die Auswertung einbezogen werden, von denen 83 750 (ca. 1,1%) auf Sterilität gestestet wurden. Gewertet wurden ausschließlich bestätigt positive Resultate. Trotz wesentlicher Unterschiede bezüglich der eingesetzten Methoden (z.B. Inokulumvolumina von 0,05 ml bis 60 ml) sind orientierende Aussagen möglich. So lag die Kontaminationsrate für die Gesamtheit der Präparate bei 0,06% mit einer Spannbreite von 0,03% für Erythrozytenkonzentrate über 0,04% für Quarantäne-Plasma bis 0,13% für Random-Thrombozytenkonzentrate. Das Bayerische Rote Kreuz wertete die Ergebnisse der Sterilitätstestung von Blutkomponenten aus den Jahren 1985 bis 1993 aus [9]. Unter mehr als 25 000 getesteten Präparaten wurde insgesamt eine Kontaminationsrate von 0,4% beobachtet (Vollblut: 0,03%, Erythrozytenkonzentrate: 0,48%, gewaschene bzw. gefilterte Erythrozytenkonzentrate: 0,41%, Random-Thrombozytenkonzentrate: 2,5%, Apherese-Thrombozytenkonzentrate: 0,12%, gefrorenes Frischplasma: 0,1%).

Aus Holland wurde kürzlich über eine Kontaminationsrate für alle Blutkomponenten von 0,5% berichtet, der niedrigste Wert wurde mit 0,2% für Leukozyten-depletierte Erythrozytenkonzentrate und der höchste Wert mit 2,1% für gepoolte Thrombozytenkonzentrate gefunden [12]. Alvarez et al. fanden 1995 bei der mikrobiologischen Untersuchung von über 200 000 Blutkomponenten bakterielle Kontaminationen bei 1,3% der Erythrozyten-, bei 2,1% der Einzelspender-Thrombozyten und bei 2,9% der gepoolten Thrombozytenkonzentrate [7]. Eine prospektive US-Studie, in der mehr als 14 000 Präparate getestet wurden, ermittelte Kontaminationsraten von 0,04% bei Einzelspender- und 0,19% für gepoolte Thrombozytenkonzentrate (Yomtovian in: [6]). In einer prospektiven Studie in Kanada unter Testung von mehr als 30 000 Einzelspender-Thrombozytenkonzentraten wurde eine Kontaminationsrate von 0,05% bestimmt [13]. Insgesamt werden für Kanada bezüglich dieser Präparate Raten von 0,04% bis 0,11%, für die USA solche zwischen 0,05% und 0,11% angegeben (Sazama in: [6]).

Häufigkeit kontaminationsbedingter Transfusionszwischenfälle

Die genaue Zahl kontaminationsbedingter Transfusionszwischenfälle ist, ähnlich wie die der Kontaminationsrate, schwer zu ermitteln. Auch hier bestehen Unterschiede hinsichtlich der Auswertungskriterien und der eingesetzten mikrobiologischen Methoden. Außerdem werden nach Auffassung vieler Autoren die klinischen Zeichen eines kontaminationsbedingten Transfusionszwischenfalles häufig fehlgedeutet bzw. nicht erkannt [13–19, u.a.]. Hinzu kommt, daß nur ein Teil der Fälle an die Behörden gemeldet wird. Letzteres wird aus der Literatur immer wieder ersichtlich [6, 8, 15, 17, 19, 20, u.a.] und entspricht auch den Erfahrungen des Paul-Ehrlich-Institutes. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß sich mit Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes [21] am 1.7.98 die Rechtslage in Deutschland grundlegend geändert hat: Nach § 16 dieses Gesetzes ist erstmals der behandelnde Arzt verpflichtet, den Verdacht auf schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, zu melden.

„Seit dem Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes ist erstmals der behandelnde Arzt verpflichtet, den Verdacht auf schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unverzüglich dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden."

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA, starteten Mitte des Jahres 1997 eine nationale Studie zur

Feststellung der Häufigkeit von Transfusionszwischenfällen durch bakterielle Kontaminationen (BaCon Study), deren Ergebnisse abzuwarten sind. Eines der engmaschigsten Systeme zur Hämovigilanz wurde ab 1994 in Frankreich mit Gründung der Agence Francaise du Sang (AFS) aufgebaut, die auf gesetzlicher Basis über sämtliche Transfusionszwischenfälle zu informieren ist. An die AFS werden jährlich etwa 4750 Nebenwirkungen bei Transfusionen gemeldet, was einer Häufigkeit von 1,5 auf 1000 ausgegebene Blutkomponenten entspricht [22]. Die Bewertung der Ereignisse erfolgt in vier Schweregraden (1: leichte Symptome; 2: Ereignis mit Langzeitkonsequenzen; 3: lebensbedrohliche Situation; 4: tödlicher Zwischenfall). 6% aller Meldungen betrafen bakteriell bedingte Nebenwirkungen, woraus sich bei ca. 3 000 000 Transfusionen pro Jahr eine Rate kontaminationsbedingter Nebenwirkungen, bezogen auf durchgeführte Transfusionen, von etwa 1:10 000 ergibt.

Durchschnittlich wurden pro Jahr in Frankreich fünf Todesfälle durch bakteriell kontaminierte Blutkomponenten beobachtet, dies entspricht einer Rate von etwa 1:600 000. Unter den aufgeklärten Transfusionszwischenfällen mit letalem Verlauf standen bakteriell bedingte an erster Stelle. Nach früheren Daten der AFS [23] beträgt die Rate lebensbedrohlicher Komplikationen durch bakteriell kontaminierte Blutkomponenten ca. 1:400 000.

Das Risiko, an einer bakteriell kontaminierten Blutkomponente zu sterben, wurde 1996 von Höher mit 1:320 000 bis 1:700 000 angegeben [17]. Barret et al. [24] bestimmten 1993 in einer größeren Studie das Risiko einer Bakteriämie durch Transfusion von Erythrozyten mit ca. 1:33 000, von Apherese-Thrombozytenkonzentraten mit ca. 1:3300 und von gepoolten Thrombozytenkonzentraten mit ca. 1:700. Eine prospektive Studie aus Hongkong untersuchte 161 Empfänger von Knochenmarkstransplantaten, die insgesamt 3584 gepoolte Thrombozytenkonzentrate erhielten. Dabei wurden 37 Transfusionszwischenfälle mit Temperaturerhöhungen von mindestens 2°C beobachtet, wovon 10 (0,28% entsprechend einer Rate von ca. 1:350) bakteriell bedingt waren [25]. In US-Studien aus den frühen 90er Jahren wurde die Rate der transfusionsassozierten Sepsis durch kontaminierte Thrombozytenkonzentrate mit 1:4200 ermittelt [4].

Neuere Studien in den USA über bestätigte kontaminationsbedingte Transfusionsreaktionen bestimmten Häufigkeiten von 1:3000 bis 1:5000 für Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate, 1:700 für gepoolte Thrombozytenkonzentrate und 1:30 000 für Erythrozytenkonzentrate (Anderson bzw. Braine sowie Yomtovian in [6]).

Nach zusammenfassender Wertung der Literatur ergibt sich folgendes Bild:

- Die aktuelle Rate transfusionsbedingter Übertragungen von Mikroorganismen aller Schweregrade (von leichten klinischen Symptomen bis hin zum tödlichen Verlauf) durch zelluläre Blutkomponenten liegt im Bereich von etwa 1:10 000.
- Es besteht eine ansteigende Reihe der Infektionswahrscheinlichkeit, die mit den Erythrozytenkonzentraten beginnt und sich über Apherese- bzw. Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate fortsetzt.
- Die höchste Wahrscheinlichkeit einer transfusionsbedingten Infektion besteht bei den gepoolten Thrombozytenkonzentraten.
- Lebensbedrohliche Komplikationen treten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:400 000 auf, für tödlich verlaufende Zwischenfälle durch kontaminierte Blutkomponenten besteht eine Rate von etwa 1:600 000.
- Die aktuelle Infektionsrate durch Plasma kann aus Literaturdaten nicht ermittelt werden.

Mikrobielle Infektionen durch Bluttransfusionen

Die im vorigen Abschnitt aufgeführten Zahlen belegen erneut die bekannte Tatsache, daß unterschiedliche Gefährdungsgrade hinsichtlich bakterieller Kontaminationen bestehen, was in erster Linie durch verschiedene Lagerungstemperaturen der Blutkomponenten bedingt ist (s.u.). Zunächst werden einige grundsätzliche Aspekte angesprochen. Die Quellen für die mikrobielle Kontamination von Blutkomponenten wurden in der Literatur oft charakterisiert und sollen hier nicht ausführlich erörtert werden [1, 5, 13, 15, 17, u.a.].

Endogene Erreger

Grundsätzlich kann zwischen endogenen und exogenen Mikroorganismen unterschieden werden [20]. Unter endogenen Bakterien werden solche verstanden, die beispielsweise im Zusammenhang mit subchronischen Infektionen, Osteomyelitiden, Endokarditiden, infolge bakterieller Infektionen des Intestinaltraktes oder auch nach zahnärztlichen oder endoskopischen Eingriffen zu einer transienten Bakteriämie des Spenders führen und somit im Blut bereits bei der Spende vorhanden sind. Zu diesen Bakterien zählen *Treponema pallidum*, *Brucella spp.*, *Salmonella spp.*, orale Streptokokken und insbesondere *Yersinia enterocolitica*.

„Die wichtigsten Präventivmaßnahmen gegen endogene Bakterien (und Parasiten) sind eine sorgfältige Spenderanamnese und die Spendertestung auf Syphilis-Antikörper [26]."

Exogene Bakterien

Zu den exogenen Bakterien zählen solche, die von der Haut des Spenders, aus Wasser oder dem übrigen Umfeld, aus unsterilen Lösungen oder aus Blutbeuteln, von Oberflächen oder auch von den Händen des medizinischen Personals stammen. Hierbei handelt es sich (mit Ausnahme der Staphylokokken, die bei

Kontaminationen von Thrombozyten heute an der Spitze stehen, siehe u.) in der Regel um gram-negative Bakterien wie Pseudomonaden und Enterobakterien. Die Häufigkeit der Kontamination mit exogenen Mikroorganismen läßt sich im Gegensatz zu der mit endogenen Keimen durch aseptische Sammel- und Verarbeitungsverfahren beeinflussen.

Risikobewertung von Mikroorganismen

Soll eine Risikobewertung derjenigen Mikroorganismen vorgenommen werden, die man typischerweise in kontaminierten Blutkomponenten nachweist, kann die übliche Einordnung einer Spezies in pathogen, fakultativ pathogen oder apathogen für den Menschen nur unter wesentlichen Einschränkungen vorgenommen werden. Um erfolgreich infizieren zu können, muß ein Erreger befähigt sein, sich an den Wirt anzuheften, in den Wirt einzudringen und der Infektabwehr, zumindest teil- oder zeitweise, zu entgehen. Bei intravenöser Injektion von Mikroorganismen, als Bestandteil einer Blutkomponente oder eines anderen parenteral verabreichten Arzneimittels, wird die überwiegende Mehrzahl der Abwehrbarrieren umgangen. Selbst eine bestehende Immunität ist unter diesen Bedingungen wenig hilfreich.

Während des Ablaufs natürlicher Infektionen steht in aller Regel ein gewisser Zeitraum (Inkubationszeit) zur Verfügung, in dem – mehr oder weniger erfolgreich – die Effektoren der Immunabwehr gebildet werden können. Diese Zeit ist bei sofortiger Präsenz des Erregers im Blutkreislauf und damit quasi im gesamten Organismus nicht gegeben. Hinzu kommt, daß die Empfänger von Blutkomponenten mehrheitlich als abwehrgeschwächt anzusehen sind [17, 27, 28, u.a.].

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird es plausibel, daß unter natürlichen Bedingungen als harmlos anzusehende Korynebakterien die Ursache von Transfusionszwischenfällen und transfusionsbedingten Todesfällen waren [1, 29]. *Staphylococcus epidermidis* und andere koagulasenegative Staphylokokken sind ebenfalls Bakterien der normalen Hautflora des Menschen. Sie können jedoch bei abwehrgeschwächten Patienten, vor allem bei solchen mit Hämoblastosen, Hospitalinfektionen hervorrufen [30]. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, daß von der Haut des Spenders in die Blutspende gelangte Staphylokokken in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle – trotz Einschränkung der Komplementaktivierung wegen der Kalziumbindung durch Zitrat – über Opsonophagozytose eliminiert werden [31]. Dennoch werden koagulasenegative Staphylokokken nach Literaturangaben [1, 8, 12, 15, 17, 27] und nach eigenen Erfahrungen regelmäßig bei Sterilitätstestungen von Blutkomponenten nachgewiesen. Andererseits wird in der Literatur über eine Reihe von schweren bis tödlichen transfusionsbedingten Infektionen durch diese Keime berichtet [24, 32–38]. *Staphylococcus epidermidis* kann in Thrombozytenkonzentraten innerhalb weniger Tage Keimzahlen bis zu 10^{10} koloniebildende Einheiten (KBE) pro ml erreichen [15], ein einzelnes Bakterium dieser Spezies kann unter Umständen zu hohen Keimzahlen in Thrombozytenkonzentraten heranwachsen [32].

In der Literatur wird angegeben, daß bis zu 10^4 koagulasenegative Staphylokokken in einer transfundierten Blutkomponente (was einer Keimzahl von weniger als 10^2 pro ml entspricht) von den meisten Patienten toleriert werden [6]. Es darf sicherlich vorausgesetzt werden, daß der Schweregrad eines kontaminationsbedingten Transfusionszwischenfalles, insbesondere durch natürlicherweise apathogene Bakterien, wesentlich von der applizierten Keimzahl abhängt. Andererseits erscheint es unter Berücksichtigung aller Aspekte (Spezies, Virulenz des Stammes, Status des Empfängers, Antibiotika-Therapie usw.) fragwürdig, die Menge an Mikroorganismen zu definieren, welche noch akzeptiert werden kann.

„Ein besonderes Problem stellen sporenbildende Bakterien dar, weil diese durch die weit verbreiteten alkoholischen Desinfektionsmittel zur Vorbehandlung der Punktionsstelle am Spenderarm nicht erfaßt werden."

Schwere und tödlich verlaufende Transfusionszwischenfälle durch *Bacillus cereus* sind schon seit einiger Zeit bekannt [29, 39]. Es sei angemerkt, daß *Bacillus cereus* früher als medizinisch unbedeutend galt. Inzwischen ist bekannt, daß diese Spezies Enterotoxine bildet, die allgemein als Zytotoxine wirken und parenteral appliziert einen Schock auslösen können [16, 40]. Kürzlich wurde über eine tödlich verlaufende Infektion mit *Clostridium perfringens*, einem der Erreger des Gasbrandes, durch ein Thrombozytenkonzentrat berichtet. Bemerkenswert ist, daß das Bakterium sowohl aus dem Präparat als auch vom Spenderarm isoliert werden konnte [41]. Ein anderer mit *Clostridium perfringens* assoziierter Fall ist weniger überzeugend, da er sich auch als endogener Gasbrand interpretieren läßt [42]. Die dargestellten Infektionen durch sporenbildende Bakterien unterstreichen die von Höher erhobene Forderung, eine Standardmethode zur Hautdesinfektion vor der Blutspende zu entwickeln [17].

Bei Transfusionszwischenfällen durch gram-negative Bakterien (hauptsächlich Enterobacteriaceae und Pseudomonaden) nehmen pyrogene Reaktionen durch Endotoxine (Lipopolysaccharide, LPS) einen besonderen Stellenwert ein. In experimentellen Studien, bei denen Erythrozytenkonzentrate artefiziell mit *Yersinia enterocolitica* bzw. *Enterobacter agglomerans* kontaminiert worden waren, konnten nach vier Wochen Lagerung bei 4°C bis zu 1000 ng/ml LPS nachgewiesen werden [43] Die Fieberschwelle des Menschen liegt bei 1–3,5 ng LPS pro kg Körpergewicht (Europäisches Arzneibuch), nach den Vorschriften der FDA dürfen mit parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln maximal 0,5 ng pro kg Körpergewicht und Stunde appliziert werden [44]. Nach Eckstein zählt der Endotoxinschock zu

den gefährlichsten Transfusionsrisiken überhaupt [45]. Er kann bereits wenige Minuten nach Beginn der Transfusion endotoxinhaltiger Blutkomponenten auftreten [46]. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß sogenannte Superantigene (z.B. das Toxic Shock Syndrome Toxin 1 von *Staphylococcus aureus*) klinische Symptome hervorrufen können, die denen des Endotoxin-Schocks sehr ähnlich sind [30].

Ein immer wieder diskutiertes Problem ist die Frage, ob *Borrelia burgdorferi*, der Erreger der Lyme-Borreliose, durch Blutkomponenten übertragen wird. Das zur Familie der Spirochaetaceae zählende Bakterium kann zwar unter den üblichen Lagerbedingungen in Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (und vermutlich auch in tiefgefrorenem Plasma) überleben [48]. Andererseits konnte aber gezeigt werden, daß diese Erreger nicht auf die Empfänger von Blutkomponenten übertragen wurden, obwohl deren Spender die klinischen Zeichen einer Lyme-Borreliose und die entsprechende Serologie zeigten [49]. Nach Kenntnis der Autoren ist bisher keine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* durch Blutkomponenten bekannt geworden.

Übertragung von Pilzen und Parasiten durch Blutprodukte

Kontaminationen von Blutkomponenten durch Pilze sind sehr selten beschrieben worden, obwohl beispielsweise *Aspergillus spp.* und andere Schimmelpilze in der Sterilitätstestung gefunden werden. In der Literatur wird neuerdings die Ansicht vertreten, der transfusionsbedingten Pilzinfektion sei in der Vergangenheit möglicherweise zu geringe Aufmerksamkeit geschenkt worden [10, 47].

Übertragungen von Parasitosen durch Blutkomponenten sind in Deutschland von untergeordneter Bedeutung. Sie sollen in dieser Arbeit nicht behandelt werden. Interessierte Leser werden an die Literatur verwiesen [17, 50].

Gefrorenes Frischplasma

Während der Tiefkühllagerung von Plasma kann zwar kein Keimwachstum stattfinden, kontaminierende Keime werden aber in der Regel durch das Einfrieren nicht abgetötet. Eine Vermehrung von Mikroorganismen ist schon im Vollblut vor der Weiterverarbeitung möglich (s.u.). Die zur Komponententrennung eingesetzten Zentrifugationskräfte reichen in der Regel nicht aus, um Bakterien aus dem Plasma zu entfernen.

Vor dem Einfrieren und nach der Ausgabe von Gefrorenem Frischplasma (GFP) können sich Keime ebenfalls vermehren, wenn das Präparat längere Zeit im aufgetauten Zustand aufbewahrt wird. In Studien mit experimentellen Kontaminationen von Zitratplasma konnte gezeigt werden, daß beispielsweise verschiedene Pseudomonaden bei Zimmertemperatur problemlos wachsen. Ein bis drei Bakterien der Spezies *Serratia liquefaciens* reichten zur effektiven Kontamination von Plasma aus [51].

Eine noch immer nicht ganz ausgerottete Unsitte ist das Auftauen von Plasma in Wasserbädern, die auch bei regelmäßiger Reinigung und Desinfektion immer als kontaminiert anzusehen sind. Weiterhin ist seit langem bekannt, daß

Tabelle 1
Zusammenstellung von Bakterien, isoliert bei tödlich verlaufenden Transfusionszwischenfällen mit Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentraten seit 1950 [Zusammenstellung nach 1, 17, 19, 27, 33, 41, 53, 54, 93]*

Thrombozytenkonzentrate	Erythrozytenkonzentrate
Staphylokokken	**Enterobakterien**
• Staphylococcus aureus	• Yersinia enterocolitica
• Staphylococcus epidermidis	• Escherichia coli
• Andere koagulase-negative Spezies	• Rahnella aquatilis
	• Klebsiella species
Enterobakterien	• Paracolobactrum aerogenes
• Serratia marcescens	• Enterobacter cloacae
• Salmonella cholerae suis	• Serratia liquefaciens
• Salmonella heidelberg	
• Enterobacter species	**Pseudomonaden u.ä.**
	• Pseudomonas fluorescens
Aerobe Sporenbildner	• Pseudomonas putida
• Bacillus cereus	• (Achromobacter faecalis, Synonym Alcaligenes faecalis, Acinetobacter aerogenes)
Anaerobe Sporenbildner	
• Clostridium perfringens	**Staphylokokken**
	• Staphylococcus aureus
Korynebakterien	
• („Diphtheroide")	**Korynebakterien**
	• („Diphtheroide")
	Campylobacter species
	• Campylobacter jejuni

**Die Bakterien wurden weitgehend nach Häufigkeit und Bedeutung geordnet. Es ist anzumerken, daß sich das Keimspektrum in den letzten zwei Jahrzehnten durch die erreichten Hygienestandards in der Transfusionsmedizin verschoben hat. Während dieser Zeit sind die Publikationen über kontaminationsbedingte Transfusionszwischenfälle durch Enterobacteriaceae (mit Ausnahme von Yersinia enterocolitica bei Erythrozytenkonzentraten) sowie durch Pseudomonaden und andere nicht-fermentierende gram-negative Bakterien zurückgegangen. Andererseits stehen Staphylokokken nach wie vor an der Spitze bei Komplikationen durch Thrombozytenkonzentrate.*

mechanische Erschütterungen von Plasmabeuteln im gefrorenen Zustand zu Rissen führen können, durch die Mikroorganismen Eingang finden.

Berichte über Infektionen des Empfängers durch GFP sind zwar im Verhältnis zu denen über zelluläre Blutkomponenten selten, kommen aber häufiger vor als gemeinhin angenommen [1, 29, 52]. Es sind, wenn auch sehr selten, Todesfälle durch kontaminiertes Plasma beschrieben worden [1, 19, 27].

Zelluläre Blutkomponenten

Um einen Gesamteindruck über die Problematik der kontaminationsbedingten Transfusionszwischenfälle mit Zellkonzentraten zu erreichen, wurden in der Tabelle 1 diejenigen Bakterienspezies zusammengestellt, welche in der Literatur der letzten 50 Jahre als Ursache von tödlich verlaufenden Komplikationen genannt werden [1, 17, 19, 27, 33, 41, 53, 54]. Die Reihenfolge der Bakterien entspricht im wesentlichen ihrer Rangfolge bezüglich Häufigkeit und Bedeutung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde in einigen Fällen der Gattungs- bzw. Familienzugehörigkeit Vorrang vor der Nachweishäufigkeit einer Spezies gegeben. Beispielsweise steht bei Zwischenfällen mit Erythrozytenkonzentraten *Yersinia enterocolitica* an zweiter Stelle hinter der Gesamtheit der Pseudomonaden. Insgesamt gesehen nehmen jedoch *Enterobacteriaceae* den ersten Platz ein.

Durch die Weiterentwicklung der Hygienestandards hat sich das in der Tabelle 1 aufgelistete Keimspektrum verschoben. Seit Beginn der 80iger Jahre wurden mit zunehmender Tendenz Berichte über tödliche Transfusionszwischenfälle durch *Yersinia enterocolitica* in Erythrozytenkonzentraten publiziert [55–59], während Komplikationen durch andere Enterobakterien und Pseudomonaden zurückgingen. Sie tauchen in der Literatur der 90iger Jahre nur noch sporadisch auf. Staphylokokken sind nach wie vor die häufigste Todesursache bei Zwischenfällen durch Thrombozytenkonzentrate. Es sei darauf hingewiesen, daß *Staphylococcus aureus* zwar bei tödlichen Komplikationen den ersten Rang einnimmt, bei Berücksichtigung sämtlicher kontaminationsbedingter Zwischenfälle durch Thrombozyten stehen jedoch koagulasenegative Staphylokokken mit Abstand an der Spitze [1, 5, 17, 19, 27, 33, 41, 53, 54].

Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate sind am stärksten durch mikrobielle Kontamination gefährdet (s.o.). Da sie bei Zimmertemperatur gelagert werden, bestehen günstige Wachstumsbedingungen für viele Bakterien. Aufschlußreich ist in diesem Zusammenhang, daß zu Beginn der 80iger Jahre von der Food and Drug Administration (FDA), USA, die Verlängerung der Lagerzeit für Thrombozyten zunächst auf fünf und später auf sieben Tage gestattet wurde, weil verbesserte Aufbewahrungsbedingungen zur Verfügung standen [17]. Dadurch kam es zu einem Anstieg der transfusionsbedingten Infektionen, wodurch sich die FDA veranlaßt sah, die Lagerzeit wieder auf fünf Tage zu verkürzen [60].

In Thrombozytenkonzentraten können in Abhängigkeit von der Spezies innerhalb von zwei bis fünf Tagen Keimzahlen von 10^8 bis 10^{10} Bakterien pro Milliliter erreicht werden [5, 32, 61–63].

„Generell bestehen für gepoolte Thrombozyten höhere Kontaminations- wie auch höhere Komplikationsraten als für Einzelspender-Thrombozyten [6, 7, 24]."

Dafür werden zum einen Kontaminationen bei der Herstellung der erforderlichen Schlauchverbindungen verantwortlich gemacht, dies kann jedoch bei sachgerechtem Einsatz des „Sterile Docking" verhindert werden. Über diese Technik bereitet der Arbeitskreis Blut des BMG ein Votum vor.

Weiterhin steigt beim Zusammenfügen von bakterienhaltigen Thrombozyten mit sterilen Präparaten statistisch die Wahrscheinlichkeit von Kontaminationen. Andererseits verfügen Thrombozytenkonzentrate durch ihren Plasma- und Leukozytengehalt über bakterizide Potenzen [5]. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich ein interessantes Ergebnis von Cortus et al. [61] vorgestellt. Nach Kontamination von jeweils einem Thrombozytenkonzentrat mit *Escherichia coli* bzw. *Staphylococcus epidermidis*, nachfolgendem Mischen mit jeweils drei sterilen Thrombozytenkonzentraten und anschließender Lagerung für 80 h, erwiesen sich drei von acht (*E. coli*) bzw. einer von acht (*St. epidermidis*) Pools als steril. In der Umkehrung bedeutet dieser Befund, daß 36 von 48 sterilen Thrombozytenkonzentraten durch das Poolen mit Bakterien bewuchsen.

Erythrozytenkonzentrate

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, sind Erythrozyten vorrangig durch gram-negative Bakterien gefährdet. So gut wie alle aufgeführten Enterobakterien und die Pseudomonaden gehören zu den psychrophilen Keimen, welche sich während der Lagerung der Konzentrate bei ca. 4°C vermehren können („Kühlschrankflora"). Nach einer lag-Phase von ein bis zwei Wochen können die Bakterien zum exponentiellen Wachstum übergehen und in der dritten Woche Keimzahlen bis zu 10^{10} pro Milliliter erreichen [64]. Der besondere Stellenwert von *Yersinia enterocolitica* wurde bereits mehrfach erwähnt. Für weiterführende Informationen wird auf die Literatur verwiesen [43, 56–58, 65–67].

Methoden zur Prävention

Sterilitätstestung von Blutkomponenten mit mikrobiologisch-kulturellen Methoden

Die Sterilitätstestung von Blutkomponenten wird üblicherweise als Qualitätskontrolle in Stichproben durchgeführt, der Probenumfang liegt bei etwa 1% der hergestellten Präparate. Wie bereits oben ausgeführt, existieren große Unterschiede hinsichtlich des Vorgehens, nicht selten werden unzureichende Verfahren eingesetzt. In Deutschland wurden 1997 vom Arbeitskreis Blut des BMG die „Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten" entwickelt und bundesweit in allen Transfusionsmedizinischen Diensten einge-

führt [68]. Durch diese Methode werden Parameter wie Zeitpunkt der Probenentnahme, Probenumfang, Probenmaterial, Entnahmetechnik und Verimpfung, Kulturmedien, Inokulumvolumina, Bebrütungstemperatur und -dauer sowie die Auswertung der Sterilitätstestung einheitlich geregelt. Der Spezifik der Präparate wurde weitgehend Rechnung getragen. Beispielsweise sind Blutkomponenten, die einer größeren Kontaminationsgefahr unterliegen (z.B. gewaschene oder gefilterte Erythrozyten) prozentual wesentlich häufiger auf Sterilität zu untersuchen als typische Standardpräparate. Erstmals wurde mit dieser Methode die Sterilitätstestung auf die speziellen Belange von Blutkomponenten adaptiert und standardisiert, was international Aufmerksamkeit erfuhr.

Die Sterilitätstestung mit mikrobiologisch-kulturellen Methoden kann nach wie vor nur in Stichproben durchgeführt werden. Die Zahl kontaminierender Keime ist in der Regel zum Zeitpunkt der Spende sehr niedrig und liegt unter der Nachweisgrenze [5]. Anders als Viren können sich Bakterien und Pilze in Blutkomponenten zwischen Spende und Anwendung vermehren. Demzufolge wäre eine Diagnostik auf mikrobielle Kontamination erst unmittelbar vor der Transfusion aussagekräftig, was jedoch zu nicht akzeptablen Zeitverzögerungen führen würde [5]. Bis zum Vorliegen eines Ergebnisses wird im günstigsten Fall ein Zeitraum von mehreren Stunden, in der Regel jedoch ein Tag benötigt [69, 70].

Somit ist die Sterilitätstestung von Blutkomponenten als Methode der Qualitätskontrolle anzusehen. Sie hat eine hohe Aussagekraft, da für den Blutspendedienst eine ganze Reihe von Informationen über mehrere Parameter (Spenderauswahl, Auswahl und Desinfektion der Punktionsstelle am Spenderarm, Blutentnahme, Sterilität der verwendeten Materialien, Verarbeitungstechnik, Lagerung usw.) erzielt werden.

Entscheidend ist, daß durch die Sterilitätstestung eine permanente Überwachung des Hygienestandards erfolgt. In den „Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten" wird der Einsatz von Geräten ermöglicht, welche eventuelles Bakterienwachstum automatisch kontrollieren und anzeigen [68].

„Die Sterilitätstestung von Blutkomponenten ist eine Methode der Qualitätskontrolle mit hoher Aussagekraft verschiedenster Paramter."

Der Ursprung der Sterilitätstestung liegt in der klinischen Mikrobiologie, wo sie für die Blutkultur von Patientenmaterial bei Verdacht auf Sepsis Anwendung finden. Mehrere Varianten dieser Automaten werden seit einigen Jahren mit zunehmender Tendenz für die Sterilitätstestung von Blutkomponenten eingesetzt [7, 11, 12, 70–73]. Die Geräte führen zu einer Effektivitätssteigerung gegenüber der konventionellen mikrobiologischen Technik. Ein weiterer Vorteil besteht in den konfektionierten geschlossenen Medienbehältnissen, welche die Gefahr von Sekundärkontaminationen und damit von falsch positiven Resultaten vermindern helfen.

Am Blutbeutel befindliche verschweißte Schlauchsegmente ohne Verbindung zum Beutelinhalt sind für die Sterilitätstestung nicht geeignet. Das Segment kann wegen der bereits erwähnten initial geringen Zahl kontaminierender Bakterien steril sein, während der Beutel Keime in hoher Zahl enthält. Nach einem von Bösenberg et al. unterbreiteten Vorschlag kann die Sterilitätstestung aus Schlauchsegmenten erfolgen, welche über die gesamte Lagerzeit Verbindung zum Beutelinhalt hatten [15]. In diesem Fall müßte das Segment jedoch vor dem Verschweißen entleert, der Beutelinhalt gemischt und der Schlauch wieder gefüllt werden. Weiterhin ist die Sensitivität zu bedenken, da die Nachweisgrenze vom Inokulumvolumen abhängt. Vorzuziehen wären Satellitenbeutel, die ein Testvolumen von 10 ml ermöglichen, wie es auch in den „Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten" vorgesehen ist [68]. Dadurch kann mit hoher statistischer Sicherheit ein Schwellenwert von 1 KBE/ml erzielt werden.

Andere Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen und/oder ihren Bestandteilen in Blutkomponenten

Visuelle Kontrolle

Die visuelle Kontrolle der Blutkomponenten vor ihrer Anwendung ist eine orientierende Methode, auf die in der Literatur immer wieder hingewiesen wird [5, 6, 74–76]. Sie ist bei Thrombozytenkonzentraten weniger hilfreich. Es wird empfohlen, die Farbe des Beutelinhaltes mit der von Schlauchsegmenten desselben Präparates zu vergleichen. Nach den Standards der American Association of Blood Banks (AABB) ist jede Blutkomponente vor der Ausgabe visuell zu inspizieren. Erythrozytenkonzentrate sind auf Kontamination verdächtig, wenn sie dunkel verfärbt erscheinen, Hämolyse oder Gerinnsel aufweisen oder der Überstand Verfärbungen zeigt [77].

Pyrogen-Nachweise

Zur Beurteilung von kontaminationsbedingten Transfusionszwischenfällen sind Pyrogennachweise oft hilfreich. Der Limulus polyphemus-Amoebozyten-Lysat-Test (LAL-Test) ist eine In-vitro-Methode zur Bestimmung von Lipopolysacchariden gram-negativer Bakterien. Mit seiner Hilfe können Endotoxine grundsätzlich in Plasma und Zellkonzentraten bestimmt werden [43], nach individueller Vorbehandlung der Blutkomponenten liegt die Nachweisgrenze bei etwa 100 pg/ml. In Versuchen mit experimenteller Kontamination von Erythrozyten durch *Yersinia enterocolitica* wurde der LAL-Test nach zehn Tagen (bei einer Keimzahl von 10^5 KBE/ml) positiv [78].

Der Limulus-Test ist offenbar nicht als Screening auf Kontamination von Blutkomponenten durch gram-negative Erreger geeignet. Bestandteile von gram-positiven Bakterien sind durch diese Methode nicht nachweisbar.

Vor einigen Jahren wurde ein In-vitro-Test entwickelt, mit dem die Pyrogene sowohl von gram-negativen als auch von gram-positiven Bakterien und auch pyrogen wirksame Toxine nachgewiesen werden können. Das Prinzip des Tests

besteht darin, daß humanes Blut mit der Untersuchungsprobe inkubiert und anschließend die induzierten „endogenen Pyrogene" (von Monozyten produzierte Zytokine wie Interleukin 1) im ELISA bestimmt werden [79]. Experimente im Paul-Ehrlich-Institut zeigten, daß sich der Test grundsätzlich zum sensitiven Nachweis von Pyrogenen in Blutkomponenten eignet.

Alternative Methoden zum Nachweis von Bakterien

In der Tabelle 2 sind eine Reihe von Methoden aufgeführt, die neben der Sterilitätstestung mit mikrobiologisch-kulturellen Methoden zum Nachweis von Bakterien geeignet sind [5, 6, 73, 80–84]. Die meisten dieser Verfahren sind zur Kontrolle auf Kontamination vor der Ausgabe oder der Transfusion von Blutkomponenten gedacht. Alle Verfahren weisen relativ hohe Nachweisgrenzen auf, in einigen Fällen schwankt der Schwellenwert speziesabhängig um mehrere Zehnerpotenzen. Zudem können bei ihrer Anwendung zusätzliche Kontaminationen entstehen. Eine von Arpi et al. vorgeschlagene Methode sieht den kontinuierlichen Nachweis von CO_2 mit Hilfe von Farbindikatoren auf der Oberfläche von geschlossenen Thrombozytenbeuteln vor [85]. Bedauerlicherweise besitzt auch dieses Verfahren nicht die erforderliche Sensitivität [73].

Tabelle 2
Methoden zum Nachweis von Bakterien in Blutkomponenten (Auswahl) [Zusammenstellung nach: 5, 6, 73, 80–84]

Methode	Nachweisgrenze [in KBE*/ml]
Mikrobiologische Kulturverfahren	1–10
Gramfärbung	10^4–10^5
Acridinorange-Färbung	10^3–10^4
CO_2-Indikator auf der Beuteloberfläche	$>10^6$
Dipsticks bzw. Streifen zur pH-Wert-Messung	10^3–10^7
Dipsticks bzw. Streifen zur Glucosebestimmung	10^3–10^7
Immunchromatographie zum Peptidoglycan-Nachweis (gram-positive Erreger)	10^4
Mikro-Fluorimetrie (gram-positive Erreger, markiertes Lincomycin)	$>3\times10^2$
Gensonden-Technik (universeller Bakteriennachweis auf rRNA-Basis)	10^2–10^5
Nukleinsäure-Amplifikation (NAT) (PCR für Yersinia enterocolitica bei 100 µl Testvolumen)	5×10^3 (5×10^2 in 100 µl)

*KBE: Koloniebildende Einheiten

Möglichkeiten zur Reduktion von Bakterien in Blutkomponenten

Kombination: Vorinkubation des Spenderblutes und Leukozyten-Filtration

Ein intensiv diskutiertes Problem ist die Frage, ob sich durch Leukozytenfiltration eine Reduktion bzw. eine vollständige Entfernung von kontaminierenden Bakterien aus Blutkomponenten erzielen läßt. In der Literatur gibt es hierzu eine Reihe widersprüchlicher Befunde [5, 6, 74, 86–88]. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Leukozytenfiltration allein hinsichtlich der Reduktion von Bakterien wenig bewirkt. Es liegen zwar Befunde vor, wonach einige Spezies direkt oder über Komplement, das am Filter aktiviert wird, an Leukozytenfilter gebunden werden [87], andererseits hebt die Vorbehandlung der Filter mit Proteinen diese Effekte teilweise oder vollständig wieder auf [88]. Staphylokokken, *Serratia marcescens* und *Escherichia coli* ließen sich beispielsweise durch Leukozytenfilter nicht aus experimentell kontaminierten Blutkomponenten entfernen [6].

Zur Reduktion von *Yersinia enterocolitica* scheint nach aktueller Datenlage eine Vorinkubation des Vollblutes für einige Stunden bei Zimmertemperatur mit anschließender Entfernung der Leukozyten sinnvoll zu sein [5]. In dieser Zeit kann das Bakterium in Abhängigkeit von der kontaminierenden Keimzahl und mit unterschiedlicher Effizienz für verschiedene Serotypen (in erster Linie durch Komplement) abgetötet werden. Als fakultativ-intrazelluläre Bakterien befinden sich überlebende Yersinien dann zum großen Teil oder gänzlich in den Leukozyten. Ein absoluter Effekt ist jedoch nicht zu erwarten.

Weiterhin darf davon ausgegangen werden, daß während der Vorinkubation bei Zimmertemperatur auch ein großer Teil kontaminierender Bakterien der Blutbakterizidie zum Opfer fällt, wobei den Granulozyten eine wesentliche Rolle zukommt (s.o.). Bei Kältelagerung sind die bakteriziden Mechanismen eingeschränkt. Andererseits ist zu bedenken, daß sich serum- und phagozytoseresistente Bakterien bei Zimmertemperatur vermehren können. In experimentellen Studien wurden nach 24 h Inkubation wesentlich höhere Keimzahlen nachgewiesen als nach acht Stunden [6].

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß hinsichtlich der Reduktion kontaminierender Bakterien in Blutkomponenten die Vorinkubation des Spenderblutes bei Zimmertemperatur für vier bis acht Stunden mit anschließender Leukozytenfiltration mit einiger Wahrscheinlichkeit einen empfehlenswerten Kompromiß darstellt.

Andere Methoden

In letzter Zeit werden Versuche dazu durchgeführt, mit Hilfe verschiedener Methoden eine Reduktion oder die Abtötung von Bakterien in Thrombozytenkonzentraten zu erreichen. Durch Zugabe eines Psoralenderivates und anschließende Behandlung mit ultraviolettem Licht konnten Reduktionsraten zwischen vier und neun Zehnerpotenzen

bei einer Reihe gram-positiver und gram-negativer Bakterien erreicht werden [89]. Diese Arbeiten befinden sich im Experimentalstadium und bedürfen der weiteren Klärung hinsichtlich toxikologischer Fragen und eventueller Thrombozytenschäden.

In anderen Studien wurde die Abtötung von Bakterien mittels radioaktiver Bestrahlung untersucht. Strahlendosen, die üblicherweise zur Behandlung von Zellkonzentraten eingesetzt werden, bewirkten keine Beeinträchtigung des Bakterienwachstums [90]. Mit höheren Dosen von Gammastrahlen (zwischen 100 und 400 Gy) konnten Reduktionsraten zwischen zwei und sieben Zehnerpotenzen erzielt werden [91]. Andererseits wurden nach dieser Behandlung starke Schädigungen der Thrombozyten beobachtet [92].

Versuche zur Lagerung von Thrombozyten bei 4°C mit dem Ziel, das Keimwachstum zu reduzieren, führten zur irreversiblen Schädigung der Zellen. Nach Angaben der Autoren behalten die Zellen zwar in vitro ihre hämostatische Aktivität, sind jedoch in vivo nicht überlebensfähig [6]. Gleiche Aussagen werden für formaldehydfixierte und lyophilisierte Thrombozyten getroffen. Erstaunlicherweise werden Zusätze von Antibiotika und Konservierungsmitteln auch in neuerer Zeit noch diskutiert und – wie in den 40iger Jahren – verworfen [6].

Schlußfolgerungen

Die Sterilität jeder einzelnen Blutkomponente kann auch bei sachgemäßer Herstellung nicht garantiert werden. Dies steht im Gegensatz zu fast allen anderen Parenteralia. Zur Gewährleistung der Virussicherheit wird das bewährte Konzept der Kombination von sorgfältiger Spenderauswahl und Testung jedes Spenders bei jeder Spende auf die entsprechenden Virusmarker sowie in Deutschland zusätzlich die Quarantänelagerung für Plasma eingesetzt. Weiterhin stehen für Plasma Verfahren zur Inaktivierung bestimmter Viren zur Verfügung.

Die Spendertestung mit serologischen oder molekularbiologischen Methoden zur Prävention von Infektionen durch Bakterien ist (mit Ausnahme von *Treponema pallidum*) aufgrund der großen Speziespalette nicht praktikabel. Methoden zur mikrobiziden Behandlung von Blutkomponenten befinden sich im Versuchsstadium, ihre Erfolgsaussichten sind unter toxikologischen und physiologisch-funktionellen Gesichtspunkten kritisch zu sehen. Der prophylaktische Zusatz von Antibiotika und Konservierungsmitteln wurde diskutiert und verworfen.

Die in puncto Virussicherheit erfolgreiche Strategie ist zum Ausschluß mikrobieller Kontaminationen von Blut nicht geeignet. Die Anzahl kontaminierender Keime ist in der Regel zum Zeitpunkt der Spende sehr niedrig und liegt unter der Nachweisgrenze gegenwärtig praktikabler Methoden. Anders als Viren können sich Bakterien und Pilze in Blutkomponenten zwischen Spende und Anwendung vermehren. Demzufolge wäre eine Diagnostik auf mikrobielle Kontamination erst unmittelbar vor der Transfusion aussagekräftig, was jedoch zu nicht akzeptablen Zeitverzögerungen führen würde.

„Eine Diagnostik auf mikrobielle Kontamination wäre erst unmittelbar vor der Transfusion aussagekräftig. Das würde jedoch zu nicht akzeptablen Zeitverzögerungen führen."

Es wird zwar in zunehmendem Maße an der Entwicklung alternativer Nachweisverfahren gearbeitet, ausreichende Sensitivität besitzen aber nach wie vor nur die mikrobiologisch-kulturellen Methoden. Diese benötigen aber bis zum Vorliegen eines Ergebnisses im günstigsten Fall einen Zeitraum von mehreren Stunden, in der Regel jedoch einen Tag. Die Empfehlungen des Arbeitskreises Blut, der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Institutes zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten stellen das gegenwärtig mögliche Optimum dar.

Literatur

1. Sazama K (1994) **Bacteria in blood for transfusion. A review.** Arch Pathol Lab Med 118: 350–365
2. Borden CW, Hall WH (1951) **Fatal transfusion reactions from massive bacterial contamination of blood.** N Engl J Med 245: 760–765
3. Mueller-Eckhardt C (Hrsg) (1996) **Transfusionsmedizin.** Springer, Berlin Heidelberg New York
4. Blajchman MA, Ali AM, Richardson HL (1994) **Bacterial contamination of cellular blood components.** Vox Sang 67: 25–33
5. Goldman M, Blajchman MA (1996) **Bacterial Contamination.** In: Popovsky MA (ed) Transfusion Reactions. AABB Press, Bethesda, MD, pp 125–165
6. Klein HG, Dodd RY, Ness PM, Fratantoni JA, Nemo GJ (1997) **Current status of microbial contamination of blood components: summary of a conference.** Transfusion 37: 95–101
7. Alvarez FE, Rogge KJ, Tarrand J, Lichtinger B (1995) **Bacterial contamination of cellular blood components. A retrospective review at a large cancer center**. Ann Clin Lab Sci 25: 283–290
8. Blajchman MA (1995) **Bacterial contamination of blood products and the value of pretransfusion testing.** Immunol Invest 24: 163–170
9. Illert WE, Sänger W, Weise W (1995) **Bacterial contamination of single-donor blood components.** Transfus Med 5: 57–61
10. Leiby DA, Kerr KL, Campos JM, Dodd RY (1997) **A retrospective analysis of microbial contaminants in outdated random-donor platelets from multiple sites.** Transfusion 37: 259–263
11. Soeterboek AM, Welle FH, Marcelis JH, Jansz A, van der Loop CMF (1995) **Prevalence of bacterial contamination in whole blood after donation**. Vox Sang 69: 149
12. Soeterboek AM, Welle FH, Marcelis JH, van der Loop CM (1997) **Sterility testing of blood products in 1994/1995 by three cooperating blood banks in The Netherlands**. Vox Sang 72: 61–62
13. Blajchman MA (1998) **Bacterial contamination and proliferation during the storage of cellular blood products.** Vox Sang 74: 155–159
14. Walther-Wenke G, Dörner R, Baumann B, Brandstädter W, Exner M, Heinz HP, Lange H, Montag T, Trobisch H, Werner E (1998) **Methoden und Ergebnisse der Sterilitätstestung von Blutkomponenten in Deutschland in 1995 und 1996**. Infusionsther Transfusionsmed 25: 1
15. Bösenberg A, Bösenberg E, Sibrowski N (1994) **Problematik der bakteriellen Infektion im Rahmen der Hämotherapie.** Infusionsther Transfusionsmed 21: 51–57
16. Högman CF, Engstand L (1998) **Serious bacterial complications from blood components – how do they occur?** Transfus Med 8 (1): 1–3

17. Höher PG (1996) **Mikrobielle Sicherheit von Blutprodukten**. Infusionsther Transfusionsmed 23: 42–58
18. Krishnan LA, Brecher ME (1995) **Transfusion-transmitted bacterial infection.** Hematol Oncol Clin North Am 9: 167–185
19. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY (1994) **Transfusion-assiociated bacterial sepsis**. Clin Microbiol Rev 7: 290–302
20. Gottlieb T (1993) **Hazards of bacterial contamination of blood products.** Anaesth Intens Care 21: 20–23
21. Transfusionsgesetz (TFG). In: BGBl. I, 1998: S. 1752
22. Noel L, Debeir J, Cosson A (1998) **The french haemovigilance system**. Vox Sang 74: 441–445
23. Noël L (1996) **Transfusion related bacterial sepsis as seen by the French hemovigilance.** First European symposium on the non-sterility of blood and blood-components in bloodbanks, Luxemburg, 5.9.96
24. Barrett BB, Andersen JW, Anderson KC (1993) **Strategies for the avoidance of bacterial contamination of blood components**. Transfusion 33: 228–234
25. Chiu EKW, Yuen KY, Lie AKW, Liang R, Lau YL, Lee ACW, Kwong YL, Wong S, Ng MH, Chan TK (1994) **A prospective study of symptomatic bacteremia following platelet transfusion and of its management.** Transfusion 34: 950–954
26. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut (1996). **Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie).** Deutscher Ärzte-Verlag
27. Goldman M, Blajchman MA (1991) **Blood product-associated bacterial sepsis.** Transfus Med Rev 5: 77–83
28. Zaza S, Tokars JI, Yomtovian R, Hirschler NV, Jacobs MR, Lazarus HM, Goodnough LT, Bland LA, Arduino MJ, Jarvis WR (1994) **Bacterial contamination of platelets at a university hospital: increased identification due to intensified surveillance.** Infect Control Hosp Epidemiol 15: 82–87
29. Morduchowicz G, Pitlik SD, Huminer D, Alkan M, Drucker M, Rosenfeld JB, Block CS (1991) **Transfusion reactions due to bacterial contamination of blood and blood products.** Rev Infect Dis 13: 307–314
30. Peters G, Pulverer G (1994) **Micrococcaceae**. In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York, S 350–360
31. James JD, Stokes EJ (1957) **Effect of temperature on survival of bacteria in blood for transfusion.** Brit Med J 2: 1389–1395
32. Braine HG, Kickler TS, Charache P, Ness PM, Davis J, Reichart C, Fuller AK (1986) **Bacterial sepsis secondary to platelet transfusion: an adverse effect of extended storage at room temperature.** Transfusion 26: 391–393
33. Cid J, Lozano M, Nomdedeu B, Mazzara R, Vila J, Rives S, Ordinas A (1997) **Staphylococcal sepsis associated with platelet transfusion: report of a new case and review of the literature.** Sangre (Barc) 42: 407–409
34. Halpin TJ, Kilker S, Epstein J (1992) **Bacterial contamination of platelet pools.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 41: 36–37
35. Muder RR, Yee YC, Rihs JD, Bunker M (1992) **Staphylococcus epidermidis bacteremia from transfusion of contaminated platelets: application of bacterial DNA analysis.** Transfusion 32: 771–774
36. Buchholz DH, Young GM, Friedman NR, Reilly JA, Mardiney MR Jr (1973) **Detection and quantitation of bacteria in platelet products stored at ambient temperature**. Transfusion 13: 268–275
37. Anderson KC, Lew MA, Gorgone BC, Martel J, Leamy CB, Sullivan B (1986) **Transfusion-related sepsis after prolonged platelet storage**. Am J Med 81: 405–411
38. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, Ness PM, Dick JD, Fuller AK (1991) **Septic reactions to platelet transfusions. A persistant problem**. JAMA 266: 555–558
39. Centers for Disease Control (1991) **Bacterial contamination of platelet pools-Ohio.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 41: 36–37
40. Griffiths MW (1990) **Toxin production by psychrotrophic bacillus spp. present in milk.** Journal of Food Protection 53: 790–792
41. McDonald CP, Hartley S, Orchard K, Hughes G, Brett MM, Hewitt PE, Barbara JA (1998) **Fatal Clostridium perfringens sepsis from a pooled platelet transfusion.** Transfus Med 8: 19–22
42. Yates D, McCarthy, Dowdeswell IR, Danielson CFM (1998) **Clostridium perfringens sepsis presenting as an acute transfusion reaction.** Transfusion 38: 146
43. Arduino MJ, Bland LA, Tipple MA, Aguero, SM, Favero MS, Jarvis WR (1989) **Growth and Endotoxin Production of Yersinia enterocolitica and Enterobacter agglomerans in Packed Erythrocytes.** J Clin Microbiol 27: 1483–1485
44. FDA Interims Guidance (1991) **Guideline on validation of the Limulus Amebocyte test as an in-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices.**
45. Eckstein R (1990) **Immunhämatologie und Transfusionsmedizin.** Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart
46. Ruden H, Gundermann KO (1982) **Kasuistischer Beitrag zur Kontamination von Blutkonserven mit Klebsiella oxytoca und Serratia liquefaciens.** Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B 176: 444–452
47. Brecher ME, Boothe G, Kerr A (1993) **The use of a chemiluminescence-linked universal bacterial ribosomal RNA gene probe and blood gas analysis for the rapid detection of bacterial contamination in white cell-reduced and nonreduced platelets.** Transfusion 33: 450–457
48. Badon SJ, Pfister RD, Cable RG (1989) **Survival of Borrelia burgdorferi in blood products.** Transfusion 29: 581–583
49. Halkier-Sörensen L, Kragballe K, Nedergaard ST (1990) **Lack of transmission of Borrelia burgdorferi by blood transfusion.** Lancet i: 550
50. **Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (1950).** Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
51. Puckett A (1986) **Bacterial contamination of blood for transfusion: a study of the growth characteristics of four implicated organisms.** Med Lab Sci 43: 252–257
52. Farmer JJ, Davis BR, Hickman FW (1976) **Detection of Serratia outbreaks in hospital.** Lancet ii: 455–459
53. Boulton FE, Chapman ST, Walsh TH (1998) **Fatal reaction to transfusion of red-cell concentrate contamined with Serratia liquefaciens.** Transfus Med 8: 15–18
54. Davda RK, Collins KA, Kitchens CS (1994) **Case report: fatal Staphylococcus aureus sepsis from single-donor platelet transfusion.** Am J Med Sci 307: 340–341
55. Blajchman MA (1994) **Transfusion-associated bacterial sepsis: the phoenix rises yet again.** Transfusion 34: 940–942
56. Beresford AM (1995) **Transfusion reaction due to Yersinia enterocolitica and review of other reported cases.** Pathology 27: 133–135
57. Centers of Disease Control (1991) **Update: Yersinia enterocolitica bacteremia and endotoxin shock associated with red blood cell transfusions-United States.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 40: 176–178
58. Högman CF, Engstrand L (1996) **Factors affecting growth of Yersinia enterocolitica in cellular blood products.** Transfus Med Rev 10: 259–275
59. Neumeister B, Koerner K, Schwalbe B, Kubanek B (1997) **Fatal Yersinia enterocolitica septicemia after transfusion of red cells – case report and review of the literature.** Infusionsther Transfusionsmed 24: 14–19
60. Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration (1986) **Septic reactions after platelet transfusions.** In: Blood Products, 16th Meeting, Vol 1, Baker, Hames and Burkes Reporting, Washington DC, pp 151–241
61. Cortus MA, Chong C, Garcez R, Carmen R (1998) **Bacterial growth in single vs. pooled platelet rich plasma derived platelet concentrates (PRP-PC).** Transfusion 38: S50
62. Heal JM, Signal S, Sardisco E., Mayer T (1986) **Bacterial proliferation in platelets concentrates**. Transfusion 26: 388–390
63. Punsalang A, Heal JM, Murphy PJ (1989) **Growth of gram-positive and gram-negative bacteria in platelet concentrates.** Transfusion 29: 596–599
64. Mollison PL (1983) **Blood transfusion in clinical medicine.** F Edition Oxford

65. Bottone EJ (1997) **Yersinia enterocolitica: the charisma continues.** Clin Microbiol Rev 10: 257–276
66. Gibb AP, Martin KM, Davidson GA, Walker B, Murphy WG (1994) **Modeling the growth of Yersinia enterocolitica in donated blood.** Transfusion 34: 304–310
67. Tipple MA, Bland LA, Murphy JJ, Arduino MJ, Panlilio AL, Farmer JJ, III MA, Tourault MA, Macpherson CR, Menitove JE, Grindon AJ, Johnson PS, Strauss RG, Bufill JA, Ritch PS, Archer JR, Tablan OC, Jarvis WR (1990) **Sepsis associated with transfusion of red cells contamined with Yersinia enterocolitica.** Transfusion 30: 207–213
68. Montag T, Baumann B, Dörner R, Exner M, Heinz HP, Lange H, Trobisch H, Walther-Wenke G, Werner E (1997) **Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung (Test auf Kontamination durch Bakterien und Pilze) von Blutkomponenten (Zellkonzentrate, Gefrorenes Frischplasma, quarantänegelagert, und Methylenblau/Licht-behandeltes Frischplasma).** Bundesgesundhbl. 8: 307–309 sowie Hygiene und Mikrobiologie 3: 60–61
69. AuBuchon JP, Kruskall MS (1997) **Transfusion safety: realigning efforts with risks.** Transfusion 37: 1211–1216
70. Wagner S, Robinette D (1998) **Evaluation of an automated microbiologic blood culture device for detection of bacteria in platelet components.** Transfusion 38: 674–679
71. D'Antonio D, Iacone A, Betti S, Violante B, Parruti G, Piergallini A, Di Gianfilippo, Catinella V, Striani P, Dell'Isola M, Colaci G, Torlontano G (1993) **Rapid diagnosis of bacterial contamination of blood: comparison of three automated microbial detection systems.** Int J Artif Organs 16: 229–232
72. Gong J, Högman CF, Lundholm M, Gustafsson I (1994) **Novel automated microbial screening of platelet concentrates.** APMIS 102: 1–12
73. Högman CF, Gong J (1994) **Studies of one invasive and two noninvasive methods for detection of bacterial contamination of platelet concentrates.** Vox Sang 67: 351–355
74. Kim DM, Brecher ME, Bland LA, Estres TJ, Carmen RA, Nelson EJ (1992) **Visual identification of bacterially contamined red cells.** Transfusion 32: 221–225
75. Perry EH, Averbeck D, Hanson MR, Polesky HF (1998) **Transfusion complication avoided by visual inspection of red blood cells.** Transfusion 38: 51
76. Pickard C, Herschel L, Seery P, AuBuchon JP (1998) **Visual identification of bacterially contaminated red blood cells.** Transfusion 38: 12
77. Vengelen-Tyler V (ed) **Technical Manual** 12th Edition. American Association of Blood Banks, Bethesda MD
78. Asai T, Hashimoto S, Ito M, Kubo S, Kanno H, Takase T, Ohya H, Imadome A, Funabashi S (1998) **Endotoxin measurement in stored blood for screening of gram negative bacilli.** Transfusion 38: 17
79. Hartung T, Wendel A (1995) **Die Erfassung von Pyrogenen in einem humanen Vollblutmodell.** ALTEX 12: 70–75
80. Brecher ME, Wong ECC, Chen SE, Vampola C, Rocco RM (1998) **Vancomycin linked probes and microvolume fluorimetry for the rapid detection of gram positive bacterial contamination in platelet products.** Transfusion 38: 106
81. Brecher ME, Hogan JJ, Boothe G, Kerr L, McClannan L, Jacobs MR, Yomotovian R, Chongokolwatana V, Tegtmeier G, Henderson S, Pineda A, Halling V, Kemper M, Kuramato K, Holland PV, Longiaru M (1994) **Platelet bacterial contamination and the use of a chemiluminescence-linked universal bacterial RNA gene probe.** Transfusion 34: 750–755
82. Burstain JM, Brecher ME, Workman K, Foster M, Faber GH, Mair D (1997) **Rapid identification of bacterially contamined platelets using reagent strips: glucose and pH analysis as markers of bacterial metabolism.** Transfusion 37: 255–258
83. Feng P, Keasler SP, Hill WE (1992) **Direct identification of Yersinia enterocolitica in blood by Polymerase chain reaction amplification.** Transfusion 32: 850–854
84. Wagner SJ, Robinette D (1996) **Evaluation of swirling, pH, and glucose test for the detection of bacterial contamination in platelet concentrates.** Transfusion 36: 989–993
85. Arpi M, Bremmelgrad A, Abel Y, Olsson K, Hansen L (1993) **A novel screening method for the detection of microbial contamination of platelet concentrates. An experimental pilot study.** Vox Sang 65: 335–336
86. Wenz B, Burns ER, Freundlich LF (1993) **Prevention of growth of Yersinia enterocolitica in blood by polyester fiber filtration.** Transfusion 32: 663–666
87. Goldman M, Delage G (1995) **The role of leukodepletion in the control of transfusion-transmitted disease.** Transf Med Rev 9: 9–19
88. Dzik W (1995) **Use of leukodepletion filters for the removal of bacteria.** Immunol Invest 24: 95–115
89. Lin L, Alfonso R, Behrman B, Corten L, Damonte PB, Dikeman R, Dupuis K, Hei D. Lin CY, Londe HF, Metchette K, Phan T, Reames AA, Rheinschmidt M, Savoor A, Tessman J, Corash L (1998) **Photochemical treatment of platelet concentrates with a novel psoralen and UVA to enhance the safety of platelet transfusions.** Infusionsther Transfusionsmed 25: 39–48
90. Huston BM, Brecher ME, Bandarenko N (1998) **Lack of effiacay for conventional gamma irradiation of platelet concentrates to abrogate bacterial growth.** Am J Clin Pathol 109: 743–747
91. Wong ECC, Brecher ME, Huston B, Kaplan A, Lehman K, Mitchell K, Bandarenko N (1998) **Efficacy of high dose gamma irradiation on bacterial growth in apheresis platelets.** Transfusion 38: 75
92. Wong ECC, Brecher ME, Madden V, Bandarenko N (1998) **Ultrastrucural changes of platelets iradiated at 30,000 cGy.** Transfusion 38: 76
93. Sarkodee-Adoo CB, Kendall JM, Sridhara R, Lee EJ, Schiffer CA (1998) **The relationship between the duration of platelet storage and the development of transfusion reactions.** Transfusion 38: 229–235

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 143–149 © Springer-Verlag 1999

Annette Graul • **Brigitte Keller-Stanislawski** • Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Hämovigilanz von Blutkomponenten

Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut vom 1.1.1995 bis zum 15.11.1998

Zusammenfassung

Zelluläre Blutprodukte sind in Deutschland zulassungspflichtige Arzneimittel. Das Meldeverfahren und die Analyse und Bewertung der Verdachtsfälle aus den Daten der Spontanerfassung werden vorgestellt.
In der Zeit vom 1.1.1995 bis 1.11.1998 wurden insgesamt 1488 UAW-Verdachtsfälle im Zusammenhang mit zellulären Blutprodukten und Frischplasma gemeldet. 1270 Berichte (85,34%) betrafen Verdachtsfälle von Virusübertragungen, 187 (12,56%) immunologische Transfusionsreaktionen und 31 (2,06%) bakterielle Infektionen. Bei den Verdachtsfällen der viralen Infektionsübertragungen wurde in jedem Fall gemäß den Empfehlungen des Arbeitskreises Blut ein „Look-back-Verfahren" durchgeführt.
Von den 1270 Berichten konnte in 864 Fällen (68%) aufgrund der Spendernachuntersuchung die Kausalität zu dem verabreichten Blutprodukt ausgeschlossen werden. In 118 Fällen (9,3%) wurde ein nachträglich infektiöser Spender gefunden. Es handelte sich um 21 HIV-, 81 HCV- und 16 HBV-Infektionen. Die Meldungen wurden nach Therapiejahr aufgeschlüsselt, so daß eine Unterscheidung der Fälle vor und nach Einführung des Spenderscreenings durchgeführt werden konnte. 51 Übertragungen stammen aus der Zeit, als die Spender noch nicht auf virologische Antikörper untersucht wurden. Insgesamt 67 Infektionen (3 HIV, 48 HCV und 16 HBV) sind auf das diagnostische Fenster der einzelnen Infektionen zurückzuführen.
Bei Transfusionsreaktionen muß in Deutschland verglichen mit Frankreich und Großbritannien von einem Underreporting ausgegangen werden. Die aufgetretenen Infektionen, die auf zelluläre Blutprodukte zurückgeführt werden konnten, spiegeln in ihrer Häufigkeit das in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Restrisiko.

Gesetzliche Meldeverpflichtungen

Zelluläre Blutprodukte und Frischplasma zu Therapiezwecken sind in Deutschland zulassungspflichtige Arzneimittel. Daher gelten auch für die labilen Blutprodukt die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG). Alle Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Übersicht 1) und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln (UAW) sind nach § 29 AMG innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden durch den pharmazeutischen Unternehmer (PU) dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) anzuzeigen (Abb. 1). Verdachtsfälle nicht-schwerwiegender UAW sind in periodischen Zeitabständen, zunächst halbjährlich in den ersten beiden Jahren nach der Zulassung und jährlich in den folgenden drei Jahren, vorzulegen. Danach hat der Zulassungsinhaber nichtschwerwiegende Verdachtsfälle in Abständen von fünf Jahren mitzuteilen. Für Arzneimittel, die gemäß den Übergangsbestimmungen des AMG als zugelassen gelten (sogenannte fiktiv zugelassene Arzneimittel), gilt das Datum der Nachzulassung als Fristenbeginn für die fünfjährige Berichtspflicht. Da die Dunkelziffer hinsichtlich der Meldungen von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Rahmen der Spontanerfassung bekanntermaßen hoch – selbst lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden im Mittel nur von jedem fünften Arzt gemeldet – stellt die Zusammenstellung der dem PEI gemeldeten Verdachtsfälle aus den Jahren 1995–1998 (Stand 15.11.1998) nur einen Ausschnitt der realen Häufigkeiten von UAW dar (Abb. 2). Seit 1.7.1998 sind die Ärzte nach dem Transfusionsgesetz gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Bundesoberbehörde unverzüglich direkt zu melden, so daß zu erwarten ist, daß die Grauzone der aufgetretenen und nicht

Dr. Annette Graul
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,
D-63207 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 143–149 © Springer-Verlag 1999

A. Graul • B. Keller-Stanislawski

Haemovigilance of blood components Reports to the Paul-Ehrlich-Institut from 1.1.1995 until 15.11.1998

Summary

In Germany cellular blood products are a licensed medicinal product. In the following we would like to present the reporting procedure, analysis and evaluation of suspected cases from spontaneously recorded data. During the time period from 1.1.95 until 1.1.98 a total of 1488 suspected adverse events were reported in connection with cellular blood products and fresh plasma. In 1270 (85.34%) of these case reports viral transmissions were implicated, in 187 (12.56%) immunological transfusion reactions and in 31 (2.06%) bacterial infections. The case reports concerning viral transmission were further evaluated in a look-back-procedure according to the guidelines of the „Arbeitskreis Blut", a working party on acute issues arising in the transfusion medicine area. In 864 (68%) of the 1270 cases the causality of the blood product could be excluded by re-testing the donor. In 118 cases (9.3%) infectious donors were subsequently identified; 21 were HIV-, 81 HCV- and 16 HBV transmissions. The reports were decoded according to year of treatment to differentiate those cases that occurred before the introduction of mandatory donor screening from those that occurred afterwards. 51 transmissions arose from the time prior to screening for viral antibodies. A total of 67 cases (3 HIV, 48 HCV, 16 HBV) can be traced back to the diagnostic window of each infection. In Germany transfusion reactions are most likely to be underreported compared to France or theUnited Kingdom. The frequency of infections that arose from cellular blood products is comparable to the remaining risk described in scientific literature.

Übersicht 1
Definitionen der Richtlinie 319/75 EWG

Nebenwirkung bedeutet eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderungen einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Eine schwerwiegende Nebenwirkung bedeutet eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohlich ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

gemeldeten Verdachtsfälle zukünftig abnehmen wird.

Für zelluläre Blutprodukte sind noch keine Verfahren entwickelt, transfusionsmedizinisch relevante Viren wie Hepatitis-Viren und HIV wirksam abzutrennen oder zu eliminieren, ohne die Zellen selber zu schädigen.

Daher ist eine sorgfältige Spenderauswahl und -untersuchung notwendig, um die Sicherheit dieser Arzneimittel zu gewährleisten. Grundlagen bilden weltweit die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation „Anforderung an die Entnahme, Verarbeitung und Qualitätskontrolle von Blut, Blutbestandteilen und Plasmabestandteilen" (Anlage 2 der World Health Organization Technical Report Series, No 840,1994), europaweit die Empfehlungen des Rates vom 29.6.1998 über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft (98/463/EG) und national die Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Transfusion (Hämotherapie), des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer 1996. Danach sind neben der Spenderbefragung, ärztlichen Anamnese, Spenderuntersuchung und dem Recht des Spenders auf Selbstausschluß die Untersuchungen auf Antikörper gegen HIV und HCV und auf HBs-Antigen die derzeit vorgeschriebenen Maßnahmen, das Risiko der Virusübertragung durch zelluläre Blutprodukte auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Für Frischplasma, das im Gegensatz zu den zellulären Blutprodukten eingefroren werden kann, ist darüber hinaus

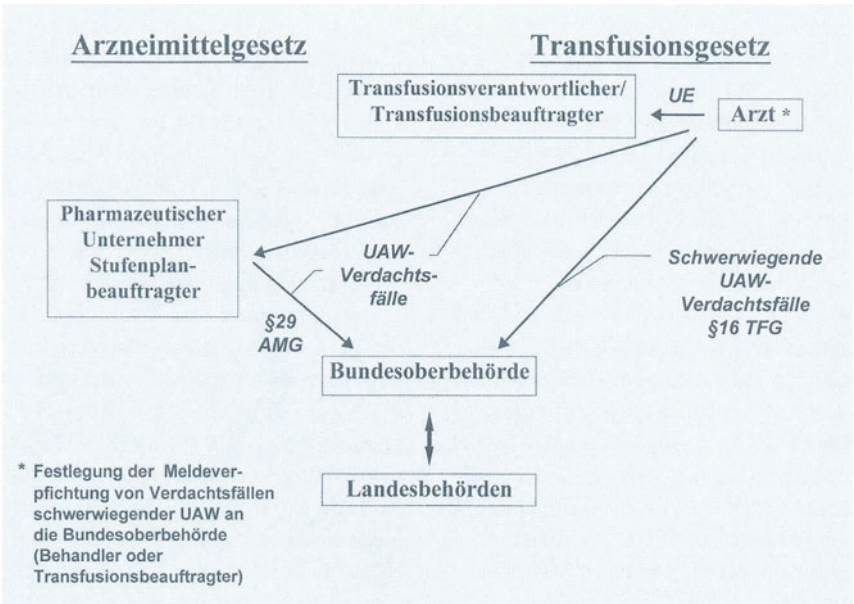
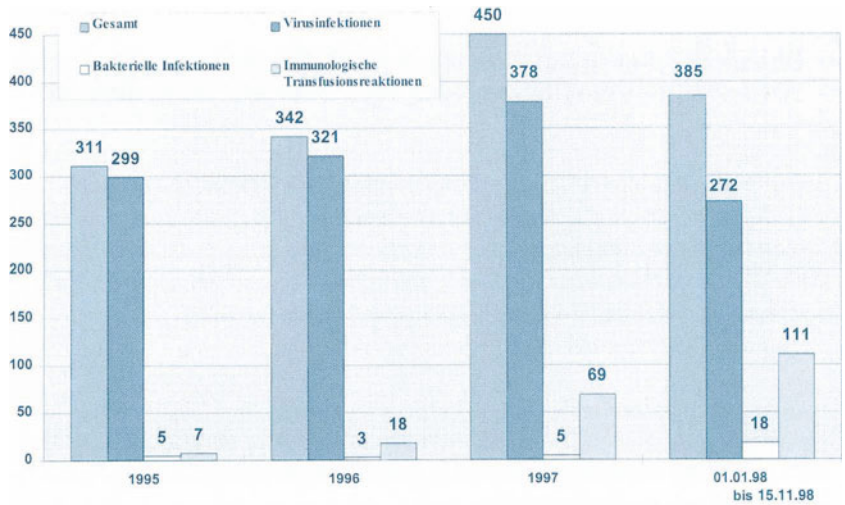


Abb. 1 ▶ **Meldewege in Deutschland**

Abb. 2 ▶ **Meldungen von UAW-Verdachtsfällen an das Paul-Ehrlich-Institut nach Blutkomponenten (EK, TK, Plasma, „Blut") in der Zeit vom 1.1.95 bis 1.11.98**



eine Quarantänelagerung von sechs Monaten vorgeschrieben, so daß hierdurch die Lücke des nicht Erkennens einer Infektion im diagnostischen Fenster insbesondere für HIV und HCV weitgehendst geschlossen werden konnte. So sind dem Paul-Ehrlich-Institut nach Einführung der Quarantänelagerung keine Virusübertragungen durch nicht virusinaktiviertes Frischplasma bekannt geworden.

Der Verdachtsfall einer UAW in Form einer Virusinfektion des Empfängers wird durch den PU bezüglich der möglichen Kausalität zu dem verabreichten Blutprodukt nach den Mitteilungen des Arbeitskreises Blut beim Robert Koch-Institut vom 19.9.1994 (Bundesanzeiger 12/95) geprüft durch die Rückverfolgung des Spenders der Konserve (vom Empfänger ausgehendes Look-back-Verfahren). Der Spender muß mindestens vier Monate nach der involvierten Spende keine Infektionsmarker zeigen. Das PEI überprüft die Rechtmäßigkeit des durchgeführten Look-back-Verfahrens.

Die Bewertung des Kausalzusammenhangs erfolgt im Paul-Ehrlich-Institut nach den Kriterien der WHO, die für Blutprodukte durch das PEI modifiziert wurden (Übersicht 2). Danach ist der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich zu bewerten, wenn der Spender nach der involvierten Spende bezüglich der beim Empfänger aufgetretenen Infektion serokonvertiert ist. Als möglich wird der Kausalzusammenhang bewertet, wenn sich der Spender einer Nachuntersuchung unterzieht. Ist keine Konservennummer angegeben, wird der Kausalzusammenhang als nicht zu beurteilen bewertet. Unwahrscheinlich ist der Kausalzusammenhang, wenn der Spender vier Monate nach der Spende keine Serokonversion zeigt. In den Jahren 1995–1998 (Stand 15.11.98) sind dem PEI insgesamt 1488 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen zugegangen, wobei es sich bei 1270 Verdachtsfällen um virale Infektionen handelt. Die Kausalitätsbewertung der wichtigsten Infektionen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Unerwünschte Wirkungen durch die Transfusion von Blutkomponenten

Virale Infektionen

Ein Restrisiko bei der Übertragung von Blutkomponenten besteht insbesondere für die Infektionen, die mit einer Virämie langfristig persistieren, ohne daß klinische Symptome beim Spender auftreten und die aufgrund der Zeitspanne zwischen Virämie und dem Auftreten von Antikörpern (diagnostisches Fenster) nicht durch Antikörpertestung des Spenders erkannt werden.

Humanes Immundefizienzvirus (HIV)

Die Infektion mit HIV wird durch den Antikörpertest bei der Blutspende festgestellt. Das diagnostische Fenster konnte auf Grund der Weiterentwicklung der Antikörpertests der 3. Generation in den letzten Jahren immer mehr verkürzt werden. So wurde es bei Tests der 1. Generation noch mit durchschnittlich 45 Tagen angegeben [1] und wird heute mit sechs bis 38 Tagen, im Mittel 22 Tagen errechnet [2]. Das Restrisiko einer HIV-Infektion durch nicht inaktivierbare Blutprodukte wurde von Schreiber et al. mit 1 : 200 000 bis 1 : 2 000 000, im Mittel mit 1 : 493 000 Transfusionen angegeben [3].

In einer Multicenter-Studie des Berufsverbandes deutscher Transfusionsmediziner wurden die Ergebnisse von 94% der Blutspenden des Jahres 1996 gesammelt und die Übertragungsrisiken auf der Grundlage der gemessenen Serokonversionen, der publizierten Fensterperioden und der durchschnittlichen Intervalle zwischen den Spenden abgeschätzt. Danach wurde für HIV ein Restrisiko von 1 : 1 889 000 berechnet [4]. Dem PEI sind in der Zeit vom 1.1.1995 bis zum 15.11.1998 insgesamt 151 Verdachtsfälle von HIV-Infektionen berichtet worden. Von diesen mußten 21 Fälle (13,9%) durch ein positives Look-back-Verfahren auf einen nachträglich als infiziert erkannten Spender zurückgeführt werden. In drei der 151 gemeldeten Fälle (1,98%) erfolgte die Therapie nach Einführung des Spenderscreenings, so daß die drei mit einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang bewerteten Infektionsübertragungen auf die Nichterkennung der infektiösen Spender im diagnostischen Fenster zurückzuführen sind.

Hepatitis-B-Virus

Zur Feststellung der möglichen Infektion beim Spender wird der Spender nicht auf Antikörper, sondern auf HBs-Antigen untersucht. Grund hierfür ist, daß die Antikörper in der Regel jahrelang erhalten bleiben, auch wenn eine Virämie nicht mehr besteht. Daher darf ein Spender nach derzeit geltenden nationalen

Übersicht 2: Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen nach WHO-Kriterien, modifiziert durch das PEI für Blutkomponenten

1. **Gesichert (certain):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen in Frage kommen. Desweiteren muß die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reeypositionsversuch nicht zwangsläufig gefordert wird, in der Regel aber vorhanden sein sollte. Homogener Gen-Sequenzvergleich.

2. **Wahrscheinlich (probably/likely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als wahrscheinliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionsversuch nicht gefordert wird. Positives Look-back-Verfahren, PCR-Testung der Charge und des Plasmapools positiv.

3. **Möglich (possible):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als mögliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt, aber auch ander Ursachen, wie koinzidierende Erkrankungen oder Medikamente in Frage kommen. Nicht zu ermittelnder Spender, Charge nicht zu untersuchen, aber Inaktivierungsverfahren insuffizient.

4. **Unwahrscheinlich (unlikely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als unwahrscheinliche UAW, wenn eine zweifelhafte zeitliche Korrelation besteht und insgesamt mehr Aspekte gegen einen Kausalzusammenhang sprechen. Negatives Look-back-Verfahren. Negative PCR-Testung der Charge und des Plasmapools, effektive Virusinaktivierung.

5. **Unvollständig (conditional/unclassified):** Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.

6. **Nicht zu beurteilen (unassessible/unclassificable):** Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, keine weiteren Daten sind zu erwarten. Die Chargennummer des Blutproduktes ist nicht zu ermitteln. Virusinaktivierungsverfahren fraglich.

Regelungen wieder zur Spende zugelassen werden, wenn seine Hepatitis-B-Infektion fünf Jahre zurückliegt. HBs-Ag und Anti-Hbc sind etwa zur gleichen Zeit (Anti-HBc einige Tage später als HBsAg) im Blut des Spenders nachweisbar. Die Virämie und somit die Infektiosität des Spenders kann jedoch ein bis sechs Wochen vor Feststellung durch das HBs-Ag vorhanden sein [5]. Von Mimms et al wird die Fensterphase mit 37 bis 87 Tagen, im Mittel mit 59 Tagen angegeben [6]. Das HBs-Ag ist nach spätestens sechs Monaten (im Mittel 70 Tagen) nicht mehr nachweisbar. Einige Tage bis Wochen nach Verschwinden des HBs-Ag ist der Antikörper Anti-HBs erstmals nachweisbar und stellt für den Spender in der Regel eine lebenslange Immunität dar. Inwieweit das Anti-HBs schützende Wirkung hat, ist noch nicht abschließend geklärt. In 5–10% der Erkrankungen bei Erwachsenen ist das HBs-Ag länger als sechs Monate nachweisbar, was eine Chronifizierung bedeutet. Etwa bei 10% der Erkrankten ist das HBs-Ag wegen eines niedrigen Titers überhaupt nicht nachweisbar. Von Schreiber et al wird das Restrisiko mit 1 : 31 000 bis 1 : 147 000, im Mittel mit 1 : 63 000 Transfusionen angegeben [3]. Hier wurde das aufgrund der Fensterperiode geschätzte Risiko mit einem Faktor von 2,38 multipliziert unter der Annahme, daß nur 42% der Infektionen durch das HBs-Ag entdeckt werden können. Der Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner [4] errechnete ein Restrisiko von 1 : 232 000, wobei von einer Fensterphase von 56 Tagen ausgegangen wurde. Er hat hierbei ausdrücklich den Faktor von 2,38 nicht einkalkuliert. Unter Berücksichtigung dieses Faktors würde das Restrisiko somit 1 : 97 000 Transfusionen betragen.

In der Zeit vom 1.1.1995 bis zum 1.11.1998 sind dem PEI insgesamt 442 Verdachtsfälle einer HBV-Infektion berichtet worden. In 16 Fällen (3,61%) wurde der Spender nachträglich Anti-HBc positiv getestet. Alle Spender waren zum Zeitpunkt der Spende HBs-Ag negativ getestet.

Hepatitis-C-Virus (HCV)

Die Diagnose der HCV-Infektion ist durch den Nachweis von Anti-HCV in der späten akuten Phase der Infektion und in der persistierenden Phase möglich. Die Antikörper haben zwar eine schützende Wirkung, jedoch entzieht sich das Virus durch Mutation der Neutralisation. Antikörper gegen HCV sind mit den gegenwärtigen Tests erst zwei bis fünf Monate nach Infektion nachweisbar. Von Bush et al wird das diagnostische Fenster mit 54 bis 192 Tagen, im Mittel 82 Tagen angegeben [7]. Danach wird nach Schreiber et al das Restrisiko der Übertragung einer HCV durch zelluläre Blutprodukte auf 1 : 28 000 bis 1 : 288 000, im Mittel 1 : 103 000 Transfusionen errechnet [3]. Diese Angaben entsprechen dem vom Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner für Deutschland 1996 errechneten Restrisiko von 1 : 113 000 [4]. Durch Einführung der NAT PCR-Testung kann dieses Risiko noch erheblich reduziert werden, da HC-Viren sich sehr früh nach der Infektion in hohem Maße anreichern. Schreiber et al. haben durch die RNA-PCR Testung eine Reduktion des Risikos um 72% errechnet [3].

Dem PEI sind in der Zeit zwischen 1995 und dem 1.11.1998 insgesamt 670 Verdachtsfälle von HCV-Übertragungen

Tabelle 1
Ausgang von Look-back-Verfahren bei Verdachtsmeldungen von Virusübertragungen nach zellulären Blutprodukten und Frischplasma (1.1.1995–1.11.1998)

Virusübertragungen gesamt	HBV 442		HCV 670		HIV 151	
Kausalzusammenhang						
wahrscheinlich	16	3,6%	81	12,1%	21	13,9%
vor Einführung des Spenderscreenings	0	0%	33	4,9%	18	11,9%
nach Einführung des Spenderscreenings	16	3,6%	48	7,2%	3	2,0%
unwahrscheinlich	340	76,9%	431	64,3%	93	61,6%
möglich/nicht zu beurteilen	86	19,5%	158	23,6%	37	24,5%
noch nicht abgeschlossen	56	12,7%	54	8,1%	4	2,6%

gemeldet worden. In 81 Fällen (12,08%) wurde der Spender nachträglich als Anti-HCV positiv getestet. In 33 Fällen lag die Spende vor Einführung der Anti-HCV-Testung. In 48 der 670 berichteten Übertragungen (7,16%) erfolgte die Infektion wahrscheinlich auf Grund des diagnostischen Fensters.

Weitere transfusionsmedizinisch relevante Viren sind Hepatitis A, Humanes Parvovirus B19, Cytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus, Humane Herpes-Viren 6–8, Humanes T-Zell-Leukämie-Virus Typ I und II, Hepatitis-D-Virus, Hepatitis-G-Virus, Hepatitis-E-Virus.

Im folgenden werden nur noch die Infektionen beschrieben, zu denen dem Paul-Ehrlich-Institut Verdachtsfälle von Übertragungen durch zelluläre Blutprodukte berichtet wurden.

HGV-Infektionen

Das Virus wurde 1995 identifiziert und zeigt eine enge Verwandtschaft zu dem Hepatitis-C-Virus [8]. Die klinische Relevanz dieses Virus ist noch nicht bekannt. 1–2% der Bevölkerung und der Blutspender trägt dieses Virus, ohne die Zeichen einer Erkrankung zu zeigen [9]. Dem PEI sind in den Jahren 1995–1998 drei Verdachtsfälle einer HGV-Infektion bekannt geworden. In keinem Fall konnten beim Spender Antikörper gegen HGV nachgewiesen werden. In einem Fall starb ein achtjähriges Kind im Leberausfallkoma nach Tonsillektomie. In der Obduktion war die Hepatitisserologie bis auf Antikörper gegen HGV unauffällig. Im zweiten Fall fiel der Empfänger bei negativer Hepatitisserologie durch einen Ikterus auf. Auch er hatte allein Antikörper gegen HGV.

HAV-Infektionen

Die Übertragung einer Hepatitis A durch zelluläre Blutprodukte wurde zwar schon beschrieben [10], ist aber ein seltenes Ereignis, da die Inkubationszeit mit nur einigen Tagen kurz ist und Antikörper neutralisierende Wirkung haben. Von 1995 bis 1998 wurden dem PEI elf Verdachtsfälle einer HAV-Infektion gemeldet. Bei allen Spendern konnten keine HAV-Antikörper nachgewiesen werden, so daß der Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich zu bewerten ist.

Humanes Parvovirus-B19-Infektionen

Das Vorhandensein dieses Virus in der Blutspende ist insbesondere für Schwangere und immungeschwächte Empfänger von Blutprodukten von Bedeutung. 40–60% der Erwachsenen haben Antikörper und sind immun [11]. Da erst ab etwa dem 12. Tag nach Infektion Antikörper nachweisbar sind, wird diskutiert, ob bei der Übertragung von zellulären Blutprodukten an gefährdete Personen nur die NAT-PCR-Testung der Spender sinnvoll ist. Der Anteil virämischer Blutspenden wird mit 1 : 2400 bis 1 : 10 000 angegeben [12]. Dem PEI sind insgesamt fünf Verdachtsfälle von Parvovirus-B19-Infektionen berichtet worden. In allen Fällen konnte auch hier der Kausalzusammenhang zu den applizierten Blutprodukten als unwahrscheinlich bewertet werden, da bei den Spendern keine Antikörper gefunden wurden.

CMV-Infektionen

Auch die Cytomegalieinfektion stellt hauptsächlich ein Risiko für Schwangere und Immungeschwächte ein Risiko dar. Beim Immunkompententen verläuft die Primärinfektion meist unbemerkt. Cytomegalie-Viren persistieren lebenslang in Leukozyten. Dennoch ist Antikörper-positives Spenderblut nicht in allen Fällen infektiös. Die Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung wird mit 40–100% angegeben [13]. Das Risiko einer CMV-Infektion durch nicht getestetes Spenderblut wird unter 2,7% angegeben [14]. Dem PEI sind drei Verdachtsfälle einer CMV-Infektion im Zusammenhang mit zellulären Blutprodukten berichtet worden. In zwei Fällen hatten die Spender keine Antikörper gegen CMV, so daß die Übertragung durch die

Tabelle 2
Verdachtsfälle von Immunologischen Transfusionsübertragungen an das PEI in der Zeit vom 1.1.1995 bis 1.11.1998

	1995	1996	1997	bis 15.11.98	1995–1998
n =	12	23	72	111	218
Hämolytische Transfusionsreaktion	3	12	26	10	51
Allergische Reaktion	3	5	12	58	78
Purpura	0	0	0	0	0
TRALI	0	2	7	6	15
Bakterielle Infektion	5	3	5	18	31
GvHD	0	0	1	0	1
Febrile Reaktion	0	0	6	7	13
Fehlgebrauch	0	0	6	3	9
Sonstige	1	1	9	9	20

Blutprodukte unwahrscheinlich ist. In einem Fall hat ein nachträglich positiv getestetes Quarantäne-gelagertes Frischplasma wahrscheinlich zur Infektion eines Säuglings mit Fallot'scher Tetralogie geführt. Das Kind starb einen Monat später. Da jedoch die Histologie sämtlicher Organe keine Zeichen einer CMV-Infektion zeigte, hat die Cytomegalieinfektion für den Verlauf quoad vitam wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle gespielt.

Bakterielle Infektionen

Transfusionsassoziierte bakterielle Infektionen können zu lebensbedrohlichen septischen Krankheitsbildern bis hin zum Multiorganversagen führen. Durch Bakterien ausgelöste tödliche Transfusionszwischenfälle werden in der Literatur mit 1 : 6 Millionen transfundierte Einheiten angegeben [15].

„Die häufigste Ursache für bakterielle Infektionen ist nicht die unerkannte Infektiosität des Spenders, sondern die Kontamination der Konserve."

Dem PEI sind 1995–1998 insgesamt 31 Verdachtsfälle von bakterielle Infektionen gemeldet worden. In drei Fällen mußten sie auf nicht erkannte Infektionen des Spenders zurückgeführt werden. Es handelt sich um *Yersinia enterocolitica*-, *E. coli*- und Malaria-Infektionen. Die Empfänger konnten erfolgreich therapiert werden. In 18 Fällen mußte eine Kontamination der Konserve festgestellt werden, die jedoch nur im Restblut und nicht in den Rückstellproben nachweisbar waren. Vier dieser Infektionen (Yersinia, *Staph.aureus*, *Proteus vulgaris* und *Enterobacter cloacae*) endeten tödlich.

Immunologische Transfusionsreaktionen (Tabelle 2)

Febrile (>1°C), **nichthämolytische Reaktion** (durch Zytokinproduktion von Spenderleukozyten (TNFα, IL-1 etc.) treten in 1–4% der Transfusionen auf. Die Therapie besteht in einem Transfusionsstop und in der symptomatischer Gabe von Antipyretika und Ausschluß von akuter Hämolyse oder transfusionsassoziierter Sepsis. Dem PEI sind 1995–1998 13/187 Verdachtsfälle (6,39%) berichtet worden.

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Sofortreaktionen mit Frösteln, Fieber, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Tachykardie, Blutdruckabfall, Brust-Bauch- und Flankenschmerz bis hin zum Vollbild des Schocks mit DIC und Nierenversagen wird in einer älteren Arbeit mit 0,014% angegeben [16], allerdings dürften die Zahlen variieren, da es sich zumeist um eine Fehltransfusion handelt. Die häufigste Ursache ist die ABO-Inkompatibilität infolge von Verwechslungen.

Weniger häufig sind andere, bereits vor der Transfusion vorhandene Alloantikörper. Die Reaktion tritt während der Transfusion bzw. kurz danach auf. Die Therapie: Sofortige Beendigung der Transfusion und Schockprophylaxe.

Verzögerte hämolytische Reaktionen treten im Laufe von Tagen nach der Transfusion auf [17]. Symptome sind zumeist leicht mit Fieber, Hb-Abfall, Ikterus. Schwerere Reaktionen mit akutem Nierenversagen oder ein tödlicher Ausgang sind Raritäten. Auslösend sind erythrozytäre Alloantikörper z.B. Kell, Rh, Kidd, Duffy, die zum Zeitpunkt der Transfusion nur in einer geringen Konzentration vorlagen (nicht meßbar, negative Kreuzprobe), sind also unvermeidbar. In den meisten Fällen ist eine Therapie nicht erforderlich (bei schweren Reaktionen Therapie wie bei der hämolytischen Sofortreaktion).

Dem PEI sind 1995–98 insgesamt 51/187 hämolytische Transfusionsreaktionen (27,27%) gemeldet worden.

Graft-versus-host-Krankheit (sehr selten) wird bei Immunsupprimierten und Blutsverwandten nach Übertragung von proliferationsfähigen Lymphozyten beobachtet. Es kommt zu einer massiven Produktion von Zytokinen. Symptome sind Exanthem, Fieber, Diarrhö, Hepatitis und Markdepression mit hoher Letalität. GVHD läßt sich durch Bestrahlung der Blutprodukte mit 30 Gy verhindern. Sie sind insgesamt sehr selten. Dem PEI wurde bisher ein Fall gemeldet.

Allergische Reaktionen

Urtikarielle Hautreaktion und milde allergische Reaktionen kommen bei bis zu 1–3% der Transfusionen vor. Gerenalsierungen werden selten beobachtet.

Posttransfusionspurpura sieben bis zehn Tage nach der Transfusion durch plättchenspezifische Alloantikörper mit isolierter Thrombozytopenie, Petechien und Blutungsneigung werden

selten beobachtet. Berichte über urtikarielle Hautreaktionen und Posttransfusionspurpura sind dem PEI bisher nicht mitgeteilt worden.

Anaphylaktische Reaktionen sind äußerst selten. Ursächlich sind zumeist Antikörper gegen IgA und Plasmaproteine. Anaphylaktische Reaktionen wurden fast ausschließlich bei Patienten mit angeborenem IgA-Mangel und einer Immunisierung gegen IgA beobachtet. Dem PEI wurden 1995–98 78/187 anaphylaktische Reaktionen gemeldet (41,7%). Die meisten dieser Reaktionen traten allerdings im Zusammenhang mit virusinaktiviertem Frischplasma auf.

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) wird äußerst selten beobachtet [18]. Die klinischen Symptome des TRALI sind dem „Respiratory Distress Syndrome" (ARDS) zu vergleichen. Sie tritt fast ausschließlich nach Plasma auf, das granulozytenspezifische Alloantikörper enthält. In den meisten Fällen kommen die Antikörper vom Spender und reagieren mit den Granulozyten des Empfängers, seltener findet sich eine Reaktion von Antikörpern des Empfängers mit Granulozyten des Spenders. Als Pathomechanismus wird diskutiert: die Transmigration aktivierter Granulozyten (antikörperbeladene Granulozyten) in der Lunge, Kapillarschädigung und Generalisierung durch Freisetzung von Proteasen, Zytokinen und/oder Superoxide, Kapillarwandschädigung und Hyperpermeabilität, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führen. Therapie besteht in Transfusionsstop, gegebenenfalls Beatmung und Katecholaminen. Die Mortalität beträgt wenige Prozent und ist somit sehr viel geringer als beim ARDS, dennoch ist die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz nach US-amerikanischen Statistiken für 15% der transfusionsassoziierten Todesfälle verantwortlich [17]. Patienten mit Granulozytenantikörpern sollten möglichst leukozytenarme Präparate erhalten. Spender, deren Präparate ein TRALI ausgelöst haben und leukozytäre Antikörper aufweisen, sind zu sperren. Dem PEI sind 1995–1997 insgesamt 15 Verdachtsfälle einer TRALI gemeldet worden (8,02%).

Fazit für die Praxis

Das Look-back-Verfahren, wie es vom Arbeitskreis Blut empfohlen wird, stellt ein bewährtes Verfahren mit einer hohen Compliance dar. Im Bereich der immunvermittelten unerwünschten Transfusionsreaktionen und der bakteriologisch parasitären Infektionen ist auf Grund von Daten aus der Literatur und einem Vergleich von Meldungen aus Großbritannien und Frankreich von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Konzepte zur Verbesserung der Meldepraxis sollten zwischen den Beteiligten, Vertretern der behandelnden Ärzte, pharmazeutischen Unternehmern und der Behörde entwickelt werden.

Literatur

1. Petersen et al (1994) **Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to developement of detectable antibody. The HIV sero conversion Study Group.** Transfusion 34 (Suppl.):71S
2. Busch MP et al (1995) **Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors.** Transfusion 35: 91–97
3. Schreiber GB et al (1996) **The risk of transfusion-transmitted viral infections.** N Engl J Med 334: 1685–1690
4. Glück D et al (1998) **Seroconversion of HIV, HCV and HBV in blood donors in 1996 – risk of virus transmission by blood products in Germany.** Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 25: 82–84
5. Hofnagle JH (1990) **Posttransfusion hepatitis B.** Transfusion 30, 5: 384–386
6. Mimms et al(1993) **Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection.** BMJ 307: 1095–1097
7. Busch MB et al (1995) **Declining value of alanineaminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection.** Transfusion 35: 903–910
8. Simons JN et al (1995) **Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis.** Nat Med 1: 564–569
9. Alter HJ (1996) **The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C.** N Engl J Med 334: 1536–1537
10. Shehertz RJ et al (1984) **Transmission of hepatitis A by transfusion of blood products.** Arch Intern Med 144: 1579–1580
11. Scharz TF et al (1987) **Häufigkeit der Parvovirus B 19 Infektionen. Seroepidemiologische Untersuchungen.** DMW 112: 1526–1531
12. Caspari G et al (1996) **Durch Blut übertragene Infektionskrankheiten.** In: Mueller-Eckardt (Hrsg) Transfusionsmedizin, 2. Auflage 1996. Springer, Berlin Heidelberg New York, Kapitel 35
13. Krech U (1973) **Complement-fixing antibodies against CMV in different parts of the world.** Bull WHO 49: 103–106
14. Preiksaitis JK et al (1988) **The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression.** J Infect Dis 157: 523–529
15. Wagner SJ et al (1994) **Transfusion- associated bacterial sepsis.** Clin Microbiol Rev 7: 290–302
16. Taswell HF et al (1981) **Hemolytic transfusion reactions.** In: Bell CA (ed) Sem Immune-mediated cell destruction. Amm Assoc Blood Banks, pp 71–92
17. Roelcke D (1996) **Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen.** In: Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 525–548
18. SHOT office (1998) **Serious hazards of transfusion. Annual Report 1996–1997.** Manchester Blood Center

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 150–155 © Springer-Verlag 1999

M. Heiden • **R. Seitz** • Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Zulassung von Blutkomponenten zur Transfusion

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den Regelungen in anderen europäischen Ländern werden in Deutschland Blutkomponenten zur Transfusion durch das Arzneimittelgesetz den Arzneimitteln zugeordnet; für die ist eine Zulassung erforderlich. Da es sich bei Blutkomponenten um Einzelzubereitungen handelt, ist eine Chargenfreigabe wie sie für andere Produkte im Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt wird, nicht möglich. Daher legt das Paul-Ehrlich-Institut bei der Zulassung ein besonderes Gewicht auf die Einhaltung des allgemein anerkannten Standes von Wissenschaft und Technik bei der Spenderauswahl und -testung und den Prüfmethoden zur Kontrolle der Qualität an Stichproben. Die gegenwärtige Praxis der Qualitätskontrolle sowie die gegenwärtig verfügbaren Tests und ihre Aussagefähigkeit hinsichtlich der Qualität der Arzneimittel werden kritisch besprochen. Es wird dargelegt, daß zur Entwicklung aussagekräftiger und praxistauglicher Prüfmethoden nach wie vor Bedarf für Forschung besteht, an der auch unsere Arbeitsgruppe beteiligt ist. Darüber hinaus sind Sachverständige des Paul-Ehrlich-Institutes permanent an Diskussionen in relevanten nationalen und europäischen Expertengruppen und offiziellen Körperschaften beteiligt, um weitere Verbesserungen von Qualität und Sicherheit der Blutkomponenten voranzutreiben.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist die in Deutschland zuständige Bundesoberbehörde für die Zulassung von Sera und Impfstoffen, seit 1994 auch von Blutzubereitungen. Hierzu gehören auch die Blutkomponenten zur Transfusion, also therapeutische gefrorene Frischplasmen (GFP), und zelluläre Komponenten wie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate. Die Regelungen für die Blutkomponenten sind in Europa unterschiedlich; in vielen Ländern existieren lediglich Leit- oder Richtlinien bzw. Verordnungen. Im Gegensatz dazu werden in Deutschland die Blutkomponenten durch das Arzneimittelgesetz als Arzneimittel definiert und unterliegen grundsätzlich den gleichen gesetzlichen Regelungen wie z.B. industriell hergestellte Plasmaderivate.

Die Blutkomponenten unterscheiden sich allerdings in vielen Charakteristika von den meisten anderen Arzneimitteln, die üblicherweise in Chargen mit einer größeren Anzahl identischer Abfüllungen hergestellt werden und bei denen das Herstellungsverfahren wesentlich die gleichförmige Qualität des fertigen Produktes bestimmt. Im Gegensatz dazu sind Blutkomponenten immer in Serie hergestellte Einzelanfertigungen, weshalb die Eigenschaften dieser Arzneimittel vor allem von deren Ausgangstoff „Spenderblut" bestimmt werden. Somit kommen der Spenderauswahl und der Untersuchung des Spenderblutes eine entscheidende Bedeutung zu. Dies gilt vor allem für zelluläre Blutkomponenten, die bisher nicht den für stabile Blutprodukte üblichen Virusinaktivierungsverfahren unterworfen werden können, so daß sie hinsichtlich ihrer Virussicherheit in besonders hohem Maße von einer sorgfältigen Spendertestung abhängig sind. Weder Zwischenprodukte noch die fertigen Arzneimittel dürfen auf den Wirkstoffgehalt und auf bakterielle Verunreinigung geprüft werden, denn jede Probenentnahme erhöht die Gefahr der bakteriellen Kontamination und macht die Arzneimittel für die Transfusion ungeeignet. Daraus ergeben sich eine Reihe von Besonderheiten, denen auch die Anforderungen für die Zulassung gerecht werden müssen.

Anforderungen an die Dokumentation

Als Hilfe für die Antragstellung auf Zulassung von Blutkomponenten wurden vom zuständigen Fachgebiet in der Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin des PEI Erläuterungen erarbeitet, die an die Abläufe in den Blutspendeeinrichtungen angepaßt sind und die auch die besonderen Charakteristika dieser Arzneimittel berücksichtigen [1].

M. Heiden
Paul-Ehrlich-Institut, Abt. Hämatologie und Transfusionsmedizin, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 150–155 © Springer-Verlag 1999

M. Heiden · R. Seitz

Licensing of blood components for transfusion

Summary

In contrast to the regulations in other European countries, blood components for transfusion are defined by the German Drug Law as medicinal products, for which a national marketing authorisation is required. In the case of blood components, i.e. concentrates prepared from individual donations, official batch release testing, as it is in place for plasma products, is not practicable. Thus during the licensing process the Paul-Ehrlich-Institute has to focus on compliance with the state of the art regarding donor selection and testing, as well as on the assessment of quality by means of testing random samples. The current practice of quality control and the available tests and their value are critically reviewed. There is still a need for development of meaningful and feasible test methods, research in this field is a task also of our group. Moreover, the Paul-Ehrlich-Institute is permanently involved in discussions in relevant national and European expert groups and official bodies with the aim of further improvements of quality and safety of blood components.

So wurden z.B. für Komponenten aus der Vollblutentnahme größere Schwankungen in der Packungsgröße toleriert, da diese die natürliche Schwankungsbreite der Zusammensetzung des Blutes widerspiegeln. Weiterhin wurde die Möglichkeit eingeräumt, Unterlagen zu Medizinprodukten wie Blutentnahmesystemen zentral zu hinterlegen. Damit hat sich die Zulassungsdokumentation, in der nunmehr ein einfacher Verweis auf das verwendetete System ausreicht, für die Blutkomponenten deutlich vereinfacht.

Das Angebot des für die Zulassung zuständigen Fachgebietes zur mündlichen Beratung vor und während der Zulassung wird in starkem Maße von den Antragstellern genutzt und hilft, die Verfahren zu beschleunigen. Ermöglicht wurden die engen Kontakte der Sachbearbeiter zum Antragsteller und damit ein unmittelbarer Informationsaustausch durch die Strategie, die Bearbeitung der Zulassungen für Blutkomponenten nicht produktbezogen, sondern bezogen auf die Antragsteller zu organisieren.

Die Arzneimittelprüfung

Da Vollblut bzw. daraus hergestellte Blutkomponenten in den meisten Europäischen Ländern nicht den Regelungen für Arzneimittel unterliegen, sind Anforderungen an die Qualität, insbesondere an die Reinheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel, nicht im Europäischen Arzneibuch festgelegt. Lediglich zur Qualität von Blutbeuteln aus PVC mit dem Weichmacher DEHP und zur Qualität von gerinnungshemmenden Zitrat-Glukose-Stabilisatoren für die Blutentnahme existieren Arzneibuchvorschriften [2]. Zur Qualität der Arzneimittel selbst gibt es Angaben in den nationalen Richtlinien [3] sowie in Empfehlungen des Europarates [4] und der WHO [5]: So existieren Anforderungen an den Mindestwirkstoffgehalt für Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate. Je nach Richtlinie variieren die Vorgaben zur Reinheit der Präparate bezüglich der Restzellzahlen. Teilweise werden Angaben zur Wirkstoffkonzentration – Hämatokrit in Erythrozytenkonzentraten und Konzentration an Blutgerinnungsfaktor VIII in GFP – gemacht. Die Situation verkompliziert sich durch die zahlreichen verschiedenen Varianten der Komponenten durch variable Herstellungsschritte wie Gewinnung aus Vollblut- oder Apheresespenden, durch Beifügung von verschiedenen Stabilisatoren, Entfernung des Buffycoats oder weitergehende Leukozytendepletion, Bestrahlung etc.

„Viele der Qualitätskriterien für Vollblut oder daraus hergestellte Blutkomponenten basieren auf Erfahrungswerten aus der klinischen Praxis, nicht aber auf Ergebnissen aus gezielt durchgeführten experimentellen und klinischen Studien."

In dieser Situation stellte sich für das PEI die Aufgabe, Qualitätskriterien für die analytische Prüfung der unterschiedlichen Blutkomponenten zu definieren,

- die verläßliche Aussagen zur Qualität der Blutkomponenten zulassen,
- die dazu beitragen, eine gleichmäßig hohe Qualität aller Blutkomponenten zu gewährleisten und
- die von den mehr als 100 Blutspendeeinrichtungen in Deutschland als Mindestanforderung erfüllt werden können.

Erythrozyten

Für Erythrozyten wird u.a. in den europäischen Empfehlungen [4] vorgeschlagen, daß die Lagerdauer für jeden Typ der Erythrozytenkonzentrate ermittelt werden soll. Basis ist die 24-h-Überlebensrate nach Transfusion, die nicht unter 75% der transfundierten Erythrozyten betragen darf. Meist wird diese Messung mit radioaktiv markierten Zellen durchgeführt, die gesunden Probanden appliziert werden. Diese Methode kann wegen der Belastung für die Probanden nicht für eine Zulassung von Erythrozytenkonzentraten gefordert werden. Es ist darüber hinaus auch fraglich, ob sie eine Aussage über die Fähigkeit der Erythrozyten zu Sauerstofftransport und -abga-

be in den Geweben zuläßt. Eine andere Anforderung an Erythrozytenkonzentrate aus den gleichen Empfehlungen des Europarates betrifft die Hämolyserate, die, bezogen auf die Erythrozytenmasse, am Ende der Lagerzeit kleiner als 0,8% sein sollte. Diese Bestimmung gibt jedoch lediglich Auskunft über den Anteil toter Zellen, nicht aber über die Funktionalität der restlichen Erythrozyten, also die Wirksamkeit des Arzneimittels. Die Schwierigkeit, einen geeigneten Laborparameter zur Prüfung der Wirksamkeit der Erythrozytenkonzentrate zu finden, ergibt sich auch aus der Tatsache, daß bei der Lagerung verloren gegangener Eigenschaften, z.B. die Fähigkeit zur Sauerstoffabgabe, gemessen als Abfall des 2,3 Diphosphoglyzerates, nach der Transfusion im Empfänger zu einem großen Teil wieder regeneriert werden können [6].

Es gibt Methoden, die einen irreversiblen Flexibilitätsverlust der Erythrozyten in den Konzentraten und damit eine verminderte Funktionsfähigkeit zur Versorgung der Mikrozirkulation messen [7]. Leider sind die zur Messung erforderlichen Geräte nur sehr wenigen Forschungslabors zugänglich, so daß die Methode für die Qualitätsprüfung von Erythrozytenkonzentraten in Blutspendeeinrichtungen nicht geeignet ist. Mehrere Autoren konnten zeigen, daß der ATP-Gehalt in Erythrozyten gut mit der 24-h-Überlebensrate der Erythrozyten korreliert [8, 9]. Obwohl kein direktes Maß für die Funktion, kann der Abfall des ATP-Gehaltes während der Lagerung somit als Surrogatmarker für die Überlebensfähigkeit der Erythrozyten in der Zirkulation gelten. Da der meßtechnische Aufwand außerdem relativ gering ist, wurde der ATP-Gehalt als Kriterium für die analytische Prüfung der Wirksamkeit des Arzneimittels „Erythrozytenkonzentrat" empfohlen [1].

„Es erweist sich als äußerst schwierig, geeignete In-vitro-Paramter zur Bestimmung der Funktionalität zellulärer Blutbestandteile in vivo zu identifizieren."

Thrombozyten

Thrombozyten werden als geeignet zur Transfusion betrachtet, wenn der pH-Wert im Konzentrat zwischen 6,5 und 7,4 liegt [4]. Als Kontrolle für den Transfusionserfolg wird der Thrombozytenanstieg 1 h nach Transfusion gemessen. Auch hier ist fraglich, ob der Anstieg an Thrombozyten auch deren Funktion, die Fähigkeit zur Adhäsion und Aggregation, zur Reparatur der Gefäßwand und zur Gerinnselverfestigung widerspiegelt. Eine Reihe einfacher Labormethoden zur Thrombozytenfunktion, vor allem die Bestimmung des Thrombozytenformwandels (ESR; extension of shape change, [10]) aber auch die hypotone Schockresistenz (HSR [11]), korrelieren gut mit der Lebensdauer der Thrombozyten nach Transfusion, weniger aber mit der In-vitro-Aggregation der Thrombozyten oder mit der durchflußzytometrischen Bestimmung von Aktivierungsmarkern [12]. Auch hier läßt keines der Testverfahren eine Aussage über die Thrombozytenfunktion im Empfänger zu. Zur analytischen Prüfung der Wirksamkeit des Arzneimittels „Thrombozytenkonzentrat" werden alle diejenigen Methoden empfohlen, die zumindestens Aussagen zur In-vitro-Funktion erbringen [1].

Gefrorene Frischplasmen (GFP)

Für GFP gilt, daß die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII nicht unter 70% des Ausgangswertes fallen darf und zumindest ähnliche Aktivitäten der anderen labilen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren im GFP zu Ende der Lagerzeit noch nachweisbar sind [3, 4]. Es gibt ausreichend Belege dafür, daß die Faktor VIII-Aktivität in dem an Kalzium verarmten GFP ein sehr empfindlicher Anzeiger für den Verlust an Gerinnungsaktivität durch die Lagerung [13] und somit geeignet als Methode für die analytische Prüfung des Arzneimittels GFP ist. Für den Nachweis des intakten Inhibitorpotentials im GFP wurde zusätzlich die Messung der ATIII Aktivität empfohlen [1].

Neue Verfahren zur qualitativen Prüfung von Blutprodukten

Es versteht sich von selbst, daß bei allen seit langem hinsichtlich der Herstellung bekannten und in der klinischen Praxis erprobten Blutkomponenten die Anforderungen an die analytische Prüfung auf einige wenige Parameter, die die Wirksamkeit und Reinheit der Arzneimittel beschreiben, begrenzt werden können. Bei neuen Verfahren oder auch neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen müssen weitere Parameter geprüft werden, um die Qualität des Arzneimittels überzeugend darzustellen und auch, um mögliche Nebenwirkungen erkennen zu lassen.

Vollblutfiltration

Eine neue Technik ist z.B die Vollblutfiltration. Es wurde beschrieben, daß es bei der Plasmagewinnung durch Apherese mit unterschiedlichen Membranen und Filtern zur Aktivierung plasmatischer Enzymsysteme kommt [14], gleiches ist für die Vollblutfiltration denkbar. Wegen der extrem kurzen Halbwertszeit der Anaphylatoxine ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß die berichtete Komplementaktivierung zu Transfusionsnebenwirkungen führen wird. Dennoch sollten bei der Einführung neuer GFP-Filter zusätzliche Parameter z.B. zur Gerinnungsaktivierung gemessen werden, um den funktionellen Zustand des GFP besser zu erfassen. Zusätzlich sollte bei der klinischen Anwendung filtrierter GFP an Patienten mit instabiler Hämostase den Transfusionsreaktionen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Eine Kontaktaktivierung an Filtern wurde auch für Thrombozytenkonzentrate beschrieben [15]. Die Bildung des den Blutdruck senkenden Bradykinins durch Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems an bestimmten negativ geladenen Filtermaterialien führte zu schweren Nebenwirkungen, wenn Thrombozytenkonzentrate unmittelbar am Krankenbett filtriert wurden. Die extrem kurze Halbwertszeit des Bradykinin im Plasma macht eine ähnliche hypotensive Wirkung von Thrombozytenkonzentraten, die in der Blutspendeeinrichtung

filtriert wurden, unwahrscheinlich. Bisher wurde auch kein derartiger Fall berichtet. Dennoch sollte auch den filtrierten Thrombozytenkonzentraten eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, z.B. durch Bestimmung von Aktivierungsmarkern zusätzlich zu den Thrombozytenfunktionstests.

Die Verwendung neuer Substanzen oder auch neuer Applikationsformen bereits bekannter Substanzen, z.B. zur Inaktivierung von DNA-haltigen Erregern, verlangt darüber hinaus toxikologische Untersuchungen an den Arzneimitteln, die im einzelnen von der jeweiligen Substanz abhängig sind.

Die Arzneimittelkontrolle

Prüfung des Ausgangsmaterial

Der allgemein anerkannte Stand von Wissenschaft und Technik bei der Kontrolle des Ausgangsstoffes „Spenderblut" wird ausführlich durch die Richtlinien der Bundesärztekammer und des PEI beschrieben. Zusätzliche Aspekte werden durch Auflagen (Stufenpläne) geregelt:

Als Antwort auf die Vielzahl der Übertragungsfälle von AIDS und Hepatitisviren in den Jahren vor 1990 wurden in den USA sowie in vielen Ländern Europas Kriterien für die Auswahl von Blutspendern und für die Testung des Spenderblutes ausgearbeitet und in nationalen und europäischen Richtlinien und Empfehlungen festgelegt [3, 4, 16]. Diese Kriterien werden ständig neu diskutiert mit der Folge, daß sowohl die Spenderauswahlkriterien den neuen Erkenntnissen, als auch die Tests auf HIV 1/2, HBV und HCV dem aktuellen Stand der Nachweistechnik angepaßt oder auch neue Nachweisteste eingeführt werden; ein Beispiel ist die Testung auf HCV-Genom [17, 18]. Die Erfüllung der hohen Anforderungen an die Testung infektiöser Viren im Spenderblut ist eine Grundlage der nationalen Zulassung für Blutkomponenten.

„Die Kriterien für die Auswahl von Blutspenden und die Testung des Spenderblutes werden ständig neu diskutiert und dem aktuellen Stand der Nachweistechnik angepaßt."

Für die Bestimmung der Blutgruppenmerkmale der Spender gibt es ebenfalls genaue Vorgaben in den o.g. Richtlinien, sowie spezielle Spenderauswahlkriterien für die Herstellung bestimmter Blutkomponenten (z.B. von Thrombozytapheresekonzentraten). Neu definiert werden müssen die Kriterien für neue Spendearten wie die Multikomponenten-Apherese, dabei sind die Festlegungen zum Spenderschutz Gegenstand des Transfusionsgesetzes und der Richtlinien, Festlegungen zur Sicherung der Arzneimittelqualität von der zulassenden Behörde entsprechend vorliegenden bzw. vorzulegenden Ergebnissen zu definieren.

Eine Spenderbefragung zur Prüfung des Spenderblutes auf bakterielle Kontamination ist nicht ausreichend. Die Kontamination durch die Blutentnahme selbst kann nur durch eine sachgerechte Hautdesinfektion vermieden werden, deren Einzelheiten in den Zulassungsunterlagen dargelegt werden muß. Nachweisteste aus dem Spenderblut können falsch negative Ergebnisse liefern, da sie nicht eine während der Lagerzeit der Blutkomponente ansteigende Keimzahl erfassen können. Nachweisteste direkt aus der Blutkomponente vor der Freigabe verbieten sich durch die Gefahr der Sekundärkontamination. Hier können nur geeignete Stichproben Hinweise auf die erfolgreiche aseptische Herstellung und die Auswahl gesunder Spender geben.

Prüfung der Zwischen- und Endprodukte

Eine Prüfung der Zwischenprodukte und eine Endproduktprüfung in Form einer Chargenprüfung der zur Transfusion freigegebenen Blutkomponenten kann nicht durchgeführt werden. Dies ist lediglich zu Beginn der Herstellung für das Volumen der Vollblutspende sowie zu Ende der Herstellung für das Füllvolumen jeder Packung möglich. Dabei hat eine korrekte Einhaltung der Entnahmevolumina direkten Einfluß auf die Qualität der Endprodukte, d.h. auf deren Zusammensetzung (Verhältnis Antikoagulans zu Blut) sowie auch auf die Schwankungsbreite der Packungsgröße.

Eine durchdachte EDV-unterstützte Logistik der Produktion muß gewährleisten, daß sowohl die Identität jeder einzelnen Blutkomponente gesichert ist als auch die Untersuchungsergebnisse der Blutgruppen- und Virusdiagnostik den Arzneimitteln richtig zugeordnet werden. Nur somit können Verwechslungen und damit schwere Transfusionszwischenfälle bzw. Virusübertragungen vermieden werden.

Die Prüfung des fertigen Arzneimittels auf Wirkstoffgehalt und Reinheit ist jedoch wegen der bereits beschriebenen Gefahr einer bakteriellen Kontamination nicht möglich. Um eine gleichmäßig hohe Endproduktqualität zu garantieren, ist es daher erforderlich, den Herstellungsprozeß durch Stichprobenkontrollen zu überwachen.

„Zur Garantie einer gleichmäßig hohen Endproduktqualität ist es erforderlich, den Herstellungsprozeß von Blutkomponenten durch Stichprobenkontrollen zu überwachen."

Für Stichprobenkontrollen sind u.U. Surrogatmarker für den Wirkstoffgehalt, die sehr empfindlich Veränderungen in der Produktqualität anzeigen und routinemäßig mit guter Präzision durchführbar sind, besser geeignet als aufwendige Messungen der Wirksamkeit. In einem GFP mit einer Faktor VIII-Aktivität unter 70% sind sehr wahrscheinlich auch andere Gerinnungsfaktoren in ihrer Aktivität beeinflußt, so daß dieser Parameter als brauchbarer Indikator für Mängel im Herstellungsprozeß gelten kann. Es wird, wie oben bereits diskutiert, z. Zt. darüber nachgedacht, ob zur Kontrolle neuer Chargen von Filter- oder Apheresesets für die Herstellung plasmahaltiger Blutkomponenten ein Meßparameter eingeführt werden kann, der unerwünschte Akti-

vierungsvorgänge bei der Herstellung anzeigt. Denkbar ist auch, über die Messung von Aktivierungsvorgängen die Qualität der Blutentnahme zu kontrollieren. Als hierfür geeigneter Parameter wurde die Bestimmung des Fibrinmonomer vorgeschlagen [19], allerdings muß die Aussagekraft dieser und ähnlicher Methoden für diese Fragestellung noch weiter evaluiert werden.

Fraglich ist dagegen, ob die Messung der Hämolyserate in Erythrozytenkonzentraten für das frühzeitige Erkennen von Produktionsfehlern, die zur Produktminderung führen, ausreichend sensitiv ist. Gleiches gilt für die Messung des pH-Wertes als Prüfmethode für die Integrität der Thrombozyten. Unseres Erachtens müssen für beide Arzneimittel Prüfmethoden gefunden werden, die den Zustand der Zellen empfindlich beschreiben bzw. damit eng korrelieren und sich somit als Anzeiger für Produktionsschwankungen eignen.

Die Reinheit wird z.B. anhand der Restzellzahlen oder des Proteingehalts im Überstand gewaschener Erythrozytenkonzentrate definiert. Angesichts der unterschiedlichen Angaben in verschiedenen Dokumenten [3, 4] zu den Restzellzahlen werden bei der Überarbeitung der nationalen Richtlinie sinnvolle Anforderungen zu definieren sein.

Stichprobenkontrollen

Eine wichtige Stichprobenkontrolle für das Erkennen von Lücken im Hygieneplan der Einrichtungen sind Sterilitätstestungen. Aber weder in nationalen Richtlinien Europas oder den USA noch in den europäischen Richtlinien ist eine Stichprobentestung zur Sterilität vorgesehen. Unsicherheiten in der Durchführung solcher Tests seitens der Blutspendeeinrichtungen ergaben sich auch aus der Tatsache, daß die Arzneibuchvorschrift für die Sterilitätstestung von Parenteralia [2, 3] zur Testung von Blutkomponenten ungeeignet ist. Eine praktikable Lösung erbrachte die von einer Arbeitsgruppe des Arbeitskreises Blut erarbeitete und inzwischen als Votum verabschiedete Methode zur Sterilitätstestung an Blutkomponenten [20]. Zu diesem wichtigen Thema wird ein weiterer Beitrag in diesem Heft Stellung nehmen.

Eine Möglichkeit, den Herstellungsprozeß adäquat zu überwachen und dessen gleichmäßige Qualität zu garantieren, ist die Optimierung der Auswertung von Stichprobenkontrollen [21]. Abhängig von den Qualitätsanforderungen an das Endprodukt und nach den Ergebnissen der Stichprobenkontrollen müssen der Stichprobenumfang, eine geeignete Darstellung der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf und die Kriterien festgelegt werden, bei welchen Abweichungen der Stichprobenergebnisse eine Überprüfung des Herstellungsprozesses erforderlich ist. Unter der Voraussetzung, daß geeignete Labormethoden für die Qualitätskontrollen eingesetzt werden, können so frühzeitig und mit hoher Sicherheit Abweichungen im Produktionsprozeß erkannt und entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Die Zulassungsarbeit im PEI beschränkt sich nicht auf die Beurteilung der Arzneimittel aufgrund der vorgelegten Dokumentation. Da eine stoffliche Kontrolle der betreuten Blutkomponenten im Rahmen einer Chargenprüfung, wie sie für andere Blutprodukte im PEI durchgeführt wird, nicht möglich ist, werden vor der Zulassung die Qualitätskontrollen direkt beim Hersteller beobachtet. Die hierdurch vertieften Kenntnisse der Gegebenheiten bei den einzelnen Herstellern kommen den Sachbearbeitern für die Beurteilung der Qualität der zuzulassenden Arzneimittel zugute und schärfen den Blick für Probleme in Herstellung und Kontrolle, was wiederum der Qualität der Zulassungen förderlich ist. Durch die Beteiligung der mit den Zulassungen befaßten Sachbearbeitern an Inspektionen der Landesbehörden wird darüber hinaus erstmalig eine Beobachtung der Qualität der betreuten Arzneimittel auch nach der Zulassung möglich.

Weitere Beiträge des PEI zur Qualität der Blutkomponenten

Der Beitrag der Bundesoberbehörde zu Sicherheit und Qualität der Blutkomponenten geht über die oben geschilderte Rolle bei der Zulassung und der Entwicklung von Methoden zur Qualitätskontrolle hinaus. Da das PEI auch für die Zulassung und Chargenprüfung von Virusdiagnostika verantwortlich ist, kann es entscheidenden Einfluß auf die Qualität dieser Produktgruppe und damit auf die Sicherheit von Blutprodukten nehmen.

Die hohe Verantwortung, immer dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechend Entscheidungen zur Verbesserung der Sicherheit von Blutprodukten zu treffen, kann das Institut nur durch die Mitarbeit seiner Vertreter in nationalen und internationalen Gremien gerecht werden, in denen ein weites Spektrum von Problemen mit Experten auf verschiedenen Gebieten der medizinischen Wissenschaften erörtert und Festlegungen getroffen werden. Nach ausführlichen Diskussionen, auch mit den Herstellern von Blutprodukten, werden vom PEI für notwendig erachtete Verbesserungen in Form von Auflagen für die einzelnen Arzneimittel durchgesetzt. Eine andere Möglichkeit, die genutzt wird, um Einfluß auf die Qualität der Arzneimittel zu nehmen, ist die Mitarbeit von Vertretern des PEI in Expertenengremien wie dem Arbeitskreis Blut, in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften und an Richtlinienkonferenzen, die zur Verbesserung und zur allgemeinen Durchsetzung hoher Qualitätsstandards in der Arzneimittelherstellung und Anwendung beitragen.

Eine entscheidende Bedeutung für die Fachkompetenz in der Zulassung hat die angewandte, zulassungsbezogene Forschung aber auch die Grundlagenforschung im PEI. Um die für die Zulassung eingereichten Ergebnisse der analytischen Prüfung kompetent beurteilen zu können, wurden in dem Fachgebiet, das seit 1996 für die Zulassung von Blutkomponenten zuständig ist, zunächst gängige Labormethoden für die Kontrolle von Blutkomponenten etabliert. Darüber hinaus wurde mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit ein Forschungsprojekt begonnen, das zur Klärung einiger der oben angesprochenen offenen Fragen zur Kontrolle der Wirksamkeit der betreuten Arzneimittel beitragen soll. Angestrebt ist eine enge Zusammenarbeit

mit Blutspendeeinrichtungen, die eine produktorientierte Forschung betreiben, neue Labormethoden erproben und an der Verbesserung der Produktqualität interessiert sind.

Gespräche mit Herstellern von Blutkomponenten sollen zu einer festen Einrichtung werden, um Fragen zur Produktqualität und deren Kontrolle zu besprechen und damit die Qualität der Herstellung und der Prüfmethoden ständig weiterzuentwickeln und zu optimieren. Neue Erkenntnisse aus den gemeinsamen Diskussionen werden in die Zulassungsarbeit übernommen Das bedeutet auch, daß die „Erläuterungen für einen Antrag auf Zulassung von Blutkomponenten" [1] in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden und somit zu einer Art Leitfaden für diesen speziellen Sektor der Arzneimittelprüfung auf dem jeweils aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik werden sollen.

Literatur

1. **Erläuterungen für die Zulassung von Blutkomponenten.** Einzusehen über Internet: http://www.pei.de
2. **Europäisches Arzneibuch** (1998) Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
3. **Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion** (Hämotherapie) (1996) Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
4. **Empfehlungen des Europarates** (Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 5th edition 1998, Council of Europe Publishing, Strasbourg
5. **Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation „Anforderungen an die Entnahme, Verarbeitung und Qualitätskontrolle von Blut, Blutbestandteilen und Plasmabestandteilen"** Anlage 2 der WHO Techn Rep Series No. 840, 1994
6. Valeri CR, Hirsch NM (1969) **Restoration in vivo of erythrozyte adenosin triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate, potassium ion, and sodium ion concentrations following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored human red blood cells.** J Lab Clin Med 73: 722–729
7. Jung F, Schüler S, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E (1995) **Qualität von Erythrozytenkonzentraten aus rheologischer Sicht.** Infusionsther Transfusionsmed 22 [Suppl 1]: 51–53
8. Hogmann CF, de Verdier CH, Ericson A (1985) **Studies on the mechanism of human red cell loss of viability during storage at +4°C in vitro. 1.Cell shape and total adenylate concentration as determinant factors for posttransfusion survival.** Vox Sang 48: 257–268
9. Greenwald TJ, Dumaswala UJ, Dhingra N, Allen CM, Silberstein EB (1993) **Studies in red blood cell preservation.** Vox Sang 65: 87–94
10. Holme S, Murphy S (1987) **Quantitative measurements of of platelet shape by light transmission studies; application to storage of platelets for transfusion.** J Lab Clin Med 92: 53–64
11. Valeri CR, Feingold H, Marchionni LD (1974) **The relation between response to hypotonic stress and the ^{51}Cr Recovery in vivo of preserved platelets.** Transfusion 14: 331–337
12. Holme S (1998) **Storage and quality assessment of platelets.** Vox Sang 74 [Suppl 2]: 207–216
13. Kotitschke R, Morfeld F, Kirchmair CM, Stampe D, Wieding JU (1997) **Lagerstabilitätsprüfungen von gefrorenem Frischplasma: Ergebnisse der Lagerung für 6 Monate bei –20°C und –25°C.** Infusionsther Transfusionsmed 24: 397–403
14. Sonntag J, Emeis M, Vornwald A, Strauss E, Maier RF (1998) **Complement activation during plasma production depends on the apheresis technique.** Transfusion Medicine 8: 205–208
15. Mair B, Leparc GF (1998) **Hypotensive reactions associated with platelet transfusions and angiotensin-converting enzyme inhibitors.** Vox Sang 74: 27–30
16. **Empfehlung des Rates über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspendern in der Europäischen Gemeinschaft 98/463/EG.** (1998) Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 203: 14–24
17. **Bekanntmachung über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Verminderung des Risikos von Hepatitis B-, Hepatitis C- und HIV-Infektionen bei Empfängern von Erythrozytenkonzentraten.** I. Abwehr von Arzneimittelrisiken. Verminderung des Risikos von Hepatitis C Virus-Kontaminationen in Erythrozytenkonzentraten. (1998) Bundesanzeiger 53: 3935–3836
18. **Bekanntmachung über die Abwehr von Arzneimittelrisiken. Verminderung des Risikos von Hepatitis C Virus-Kontaminationen in Thrombozytenkonzentraten.** (1998) Bundesanzeiger 114: 8775
19. Trobisch H (1997) persönliche Mitteilung
20. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut (1997) **Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten.** Bundesgesundhbl 40: 307–309
21. Heiden M, Wilhelm, Seitz R (i. Druck) **Optimierung der Prozeßkosten im Blutspendewesen durch Anwendung geeigneter statistischer Verfahren.** Infusionsther Transfusionsmed

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 156–160 © Springer-Verlag 1999

Neue Entwicklungen und Trends in der AIDS-Forschung

Zusammenfassung von Ergebnissen der ICAAC 1998 (San Diego, Sept.98), des 36.Jahrestreffens der IDSA in Denver (Okt.98), der AIDS-Konferenz in Glasgow (Nov.98) und der ICDCD (St.Thomas, Virgin Islands, Dez.98)

Nach der XII. Internationalen AIDS-Konferenz von Genf im Sommer 1998 fanden mehrere internationale Konferenzen statt, auf denen neue und aktualisierte Ergebnisse der klinischen HIV-Forschung vorgestellt wurden. Es waren dies vor allem die ICAAC 1998 in San Diego, das 36. Jahrestreffen der Infectious Disease Society of America in Denver, Colorado, der 4. Internationale Kongreß über medikamentöse Therapie bei HIV-Infektionen in Glasgow sowie ein Neuling unter den Internationalen AIDS-Treffen, die Internationale Konferenz über Entdeckung und klinische Entwicklung antiretroviraler Therapien, die im Dezember '98 erstmals auf den US-amerikanischen Virgin Islands stattfand.

Über die wahrscheinlich bedeutendste internationale AIDS-Konferenz dieses Jahres, die vor kurzem (Ende Januar/ Anfang Februar) stattgefundene 6. Retroviruskonferenz in Chicago, wird voraussichtlich in der April- und/oder Maiausgabe an dieser Stelle berichtet werden.

Die wichtigsten Themen im Bereich der HIV-Therapie waren in Genf die Bemühungen um patientenfreundlichere Behandlungsregime und weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Therapieadhärenz, die Suche nach möglichst optimalen Sequenzierungsstrategien für den Einsatz der vorhandenen Therapeutika, die schwierige Suche nach wirksamen Salvage-Therapien bei Versagen derzeitiger Standard-Dreifachkombinationen und Diskussionen um die Möglichkeit einer Kombination antiretroviraler und immunmodulierender Substanzen.

Diese Themenfelder beherrschten auch die weiteren Konferenzen des letzten Jahres, wobei die präsentierten Studien und Ergebnisse im wesentlichen die Trends und Einschätzungen bestätigen, die in dem im Dezember erschienenen Bericht über die letztjährige Internationale AIDS-Konferenz in Genf (InfFo III/IV 98) gegeben wurden.

Vereinfachung von Dosierungen und Salvage-Strategien

Zusätzliche Studien und längere Beobachtungszeiten stützen die an klinischen, virologischen und pharmakokinetischen Parametern gemessene Gleichwertigkeit der einmal täglichen mit der zweimal täglichen Gaben von Nevirapin und Didanosin.

Aus einer Studie, welche die zweimal tägliche (2×1250 mg) mit der dreimal täglichen (3×750 mg) Dosierung von Nelfinavir (NFV) vergleicht, wurden Zwischenergebnisse nach 48 Wochen Laufzeit präsentiert. Diese zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf: Die On-Treatment-Analyse zeigt in beiden Armen 70% der Teilnehmer unter einer Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, bei Intent-to-treat-Analyse finden sich jeweils ca. 55% unter dieser Nachweisgrenze. Aus dem zweimal täglichen Dosierungsarm wird eine leicht höhere Rate von Durchfällen als Therapiebegleiterscheinung berichtet als bei dreimal täglicher Dosierung (17,3% vs. 12%), der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.

Etwas kürzer sind die Beobachtungszeiten in einer Saquinavir (Fortovase TM) – zweimal gegen dreimal täglichen – Vergleichsstudie. Die 32-Wochen-Zwischenergebnisse lassen bisher weder bei On-Treatment- noch bei Intent-to-treat-Analyse von Viruslast und CD4-Zellanstieg signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (3×1200 mg vs. 2×1600 mg) erkennen.

Zusätzliche Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von bislang unüblichen Doppel-Protease-Inhibitor-Kombinationen wurden präsentiert. Rockstroh et al. berichten von einer Pilotstu-

Quellenangabe: Sofern im Text nicht anders vermerkt, dienten die ausführlichen täglichen Zusammenfassungen der Konferenzen, die von der Healthcare Communication Group im Internet veröffentlicht wurden, als Informationsquelle. Die Internet-Adresse lautet URL:http://www.healthcg.com/hiv, dort bitte weitersuchen unter Conference Summaries.

die mit der Kombination Indinavir (IDV) + Ritonavir (RTV)(2×400 mg + 2×400 mg). Bei 63 Teilnehmern war eine vorzeitige Abbruchquote von 10% innerhalb der ersten drei bis vier Monate, in vier Fällen wegen auftretender Nebenwirkungen (ICAAC-Abstr. I-213) zu verzeichnen. Bei mehr als 85% der Teilnehmer (On-Treatment) lag die Viruslast nach zwölf Wochen unter 400 Kopien/ml.

Erste vorläufige Zwischenergebnisse gibt es inzwischen auch aus sog. „baby-dose-Ritonavir-Kombinationenî, in denen Fortovase™ (FTV) und IDV mit 2×100 mg RTV „geboostert" werden. FTV wird in dieser Kombination mit 2×600 mg–2×800 mg dosiert, IDV mit 2×800 mg. Die ersten virologischen und pharmakokinetischen Befunde sprechen für ausreichende Plasmaspiegel und gute Wirksamkeit, in einzelnen Fällen wird bei Umstellung von Behandlungsregimen mit einem Protease-Inhibitor (PI) auf diese RTV-baby-dose-PI-Kombination eine klinische Besserung von Lipodystrophiesymptomen berichtet.

Die 36-Wochen-Zwischenergebnisse der DMP266–006-Studie (Efavirenz [EFV] + Zidovudin [ZDV] + Lamivudin [3TC] vs. IDV + ZDV vs. EFV + IDV) bestätigen die bereits berichteten 24-Wochen-Daten, d. h. bei On-treatment-Analyse eine Gleichwertigkeit der beiden Tripeltherapiearme (88% bzw. 82% Viruslast <50 Kopien/ml), bei Intent-to-treat-Analyse sogar eine signifikante Überlegenheit des EFV + ZDV + 3TC-Arms gegenüber dem IDV + ZDV + 3TC-Arms (64% bzw. 44% Viruslast <50 Kopien/ml). Zu beachten ist bei der Interpretation der Studienergebnisse aber die relativ hohe Abbruchrate im IDV + ZDV + 3TC-Arm (41%). In anderen Studien mit dieser Medikamentenkombination werden deutlich niedrigere Abbruchraten registriert.

Interessant ist noch, daß sich die Veränderungen des Fettstoffwechsels im IDV- und im EFV-Arm der Studie unterscheiden. Die High-density-Lipoproteinfraktion (HDL) im Serum ist im EFV-Arm höher als im IDV-Arm. Ob dies bezüglich metabolischer Veränderungen und Lipodystrophie-Risiko für Efavirenz einen Vorteil gegenüber IDV anzeigt, ist noch unklar.

24-Wochen-Daten wurden aus einer EFV + NFV-open-label-Studie berichtet. Verglichen wird in dieser Studie die Wirksamkeit dieser PI-NNRTI-Kombination bei antiretroviral-naiven und mit Nukleosidanaloga vorbehandelten Patienten.

Nach Intent-to-treat-Analyse erreichten nach 24 Wochen unter dieser Kombinationsbehandlung 64% der antiretroviral (ART) -naiven (n=32) und 41% der mit einem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) -vorbehandelten Patienten (n=30) eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz, sollte aber Anlaß geben, weiter zu untersuchen, ob sich eine Vorbehandlung ungünstig auf die Wirksamkeit von PIs und/oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) auswirkt.

Ergebnisse aus einer Studie (CNA 2007) zur Wirksamkeit eines Salvage-Regimes aus drei neuen Substanzen (Abacavir [ABC/ NRTI] + Efavirenz [EFV/ NNRTI] + Amprenavir [AMP/ PI]) nach dem Versagen einer PI-enthaltenden Kombinationstherapie bestätigen die nur mäßigen Erfolgsaussichten der neuen Substanzen bei vorbehandelten Patienten und stützen die Vermutung, daß ein Therapiewechsel bei noch relativ niedriger Viruslast größere Erfolgsaussichten haben dürfte (Tabelle 1).

Arzneimittelexantheme (potentielle Nebenwirkung sowohl von ABC als auch von EFV) traten in dieser Studie relativ häufig auf (38%–57% der Teilnehmer). Genaue Zahlenangaben zu nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen wurden nicht gemacht, aber bei einer Intent-to-treat-Analyse dürfte die Erfolgsbilanz noch magerer ausfallen.

Es gibt mittlerweile vier Studien, die eine Strategie des Übergangs von einer Induktionstherapie mit Drei- bis Vierfachkombination auf eine Erhaltungstherapie mit Zweifachkombination prüfen. Alle vier Studien mußten wegen deutlich höherer Versagerquoten in den Erhaltungstherapiearmen vorzeitig abgebrochen werden. Jetzt werden die ersten Resistenzdaten aus diesen Studien präsentiert: Interessanterweise werden bei einer ganzen Reihe von Therapiedurchbrüchen Wildtyp-Viren (=keine Resistenzmutationen) oder „nur" die 3TC-typische M184-Mutation nachgewiesen (v.a. in ZDV + 3TC-Erhaltungstherapiearmen). Die Interpretation dieses Befundes ist noch strittig, ebenso die daraus zu ziehende Konsequenz. Sollte es etwa möglich sein, bei einem Teil der Therapiedurchbrüche unter Erhaltungstherapie durch Re-Intensivierung mit dem ursprünglichen Induktionsregime die Virusreplikation wieder zu unterdrücken?

Bei einigen Studienteilnehmern war dies tatsächlich möglich, wobei in der Regel unklar bleibt, ob das Fehlen von Resistenzmutationen bei diesen Personen auf schlechte Adhärenz oder andere Faktoren wie z.B. unzureichende Medikamentenresorption zurückzuführen ist. Daß unzureichende Adhärenz eine Rolle spielt, zeigen die Auswertungen der französischen Trilege-Studie, in der von einer Induktionstherapie mit ZDV + 3TC + IDV auf eine Erhaltungstherapie entweder mit ZDV + 3TC oder mit ZDV + IDV umgestellt wurde. Während es unter fortgesetzter Induktionstherapie bei acht von 92 Teilnehmern zum Virus-Rebound kam, waren es bei den Erhaltungstherapien 29 von 93 (unter ZDV + 3TC) bzw. 21 von 94 (unter ZDV + IDV). Bei allen acht Therapieversagern

Tabelle 1
Ergebnisse der CNA 2007-Studie (ABC + EFV + AMP) nach 16 Wochen (On treatment-Analyse)

	NNRTI-naiv Ausgangs-VL		NNRTI-erfahren Ausgangs-VL	
Viruslast (VL)	<40.000	>40.000	<40.000	>40.000
400/ml in Woche 16	< 53%	33%	23%	27%

unter Induktions- und bei zehn von 19 untersuchten Therapieversagern unter ZDV + IDV-Therapie waren die Plasmaspiegel zu niedrig oder gar nicht nachweisbar. Das macht deutlich, daß die „Therapievereinfachung" in diesem Fall nicht automatisch zu einer besseren Adhärenz führte.

Angesichts solcher Erfahrungen stellt sich die Frage, ob Wirkspiegelbestimmungen der verschriebenen Medikamente und darauf basierende individualisierte Dosierungen zu besseren Ergebnissen führen könnte. Erste Untersuchungen prüfen dieses Konzept, wobei u.a. zu kären sein wird, ob im Abstand mehrerer Wochen durchgeführte Spiegelbestimmungen tatsächlich eine rationale Grundlage für die Festlegung der täglichen Medikamentendosierung sein können.

Ein neuer Ansatz, die Medikamentenspiegel von Protease-Inhibitoren vor allem auch im Liquor zu erhöhen, besteht in der Hemmung des körpereigenen P-Glykoproteins. Dieses Membrantransportprotein findet sich in einer Vielzahl mesnchlicher Zellen und ist auch an der Entwicklung der zellulären Resistenz gegen Chemotherapeutika bei der Krebstherapie beteiligt. Tiermodellstudien zeigen, daß durch das P-Glykoproteinsystem Protease-Inhibitoren aktiv aus bestimmten Zellen heraustransportiert werden. Bereits bekannte Inhibitoren des P-Glykoproteins sind z.B. Verapamil und Cyclosporin A.

Eine weitere zu prüfende Alternative könnte eine Hydroxyurea-enthaltende Erhaltungstherapie darstellen. Eine Einzelfallbeschreibung aus New York berichtet über einen Patienten, der bei noch relativ guten Immunwerten (CD4=414 Zellen/mm^3, VL=4,74 $\log_{10}$) eine Standard-Kombinationstherapie (1PI+2 NRTI) über einen Zeitraum von 14 Monaten durchführte, unter der die Viruslast unter 20 Kopien/ml absank. Dann wurde zunächst Hydroxyurea (HU) für zwei Monate dieser Tripelkombination hinzugefügt und nach den zwei Monaten auf eine Erhaltungstherapie mit HU (2×500 mg/d) und ddI (1×400 mg/d) umgestellt. Unter dieser Erhaltungstherapie blieb die Viruslast in den folgenden acht Monaten bei Werten zwischen 200 und weniger als 20 Kopien/ml (Torres RA, Bellmann PC, Barr M (1998): Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication [ADAM] study. Correspondence. Lancet; 352: 1149).

Untersuchungen zur Problematik der Therapie-Adhärenz

Eine Reihe weiterer Studien beschäftigen sich mit dem Problem der Adhärenz und deren Prädiktoren, ohne daß die Ergebnisse überraschende neue Erkenntnisse liefern würden.

Adhärenz-fördernde Faktoren sind demnach:

- Kenntnis von CD4-Zellzahl und Viruslast,
- positive Einstellung gegenüber der Therapie und die Erwartung, daß die Therapie hilfreich sein wird,
- geregelte Beschäftigung,
- höheres Bildungsniveau.

Zu den Adhärenz-mindernden Faktoren zählen:

- einschränkende Essensvorschriften,
- zunehmende Dauer der antiretroviralen Therapie,
- unbehandelte Depressionen/ Hoffnungslosigkeit,
- aktiver Alkoholmißbrauch,
- ebenfalls HIV-positiver fester Partner
- häufiger Mißbrauch von Stimulanzien wie z.B. Ecstasy.

Keinen eindeutigen Einfluß auf die Adhärenz haben Faktoren wie Geschlecht, Infektionsrisiko, Einkommen, Gebrauch sog. weicher Drogen (Marihuana) und Tablettenanzahl.

Die praktische Bedeutung einer hohen Adhärenz wird nochmals durch eine Studie unterstrichen, in der eine hohe selbstberichtete Adhärenz deutlich mit einer guten virologischen Wirksamkeit der Therapie korrelierte.

Therapiesteuerung und prognostische Wertigkeit von Verlaufsparametern

Erste vergleichende Studien weisen darauf hin, daß die Kenntnis von Resistenzmustern eine effektivere Therapiesteuerung ermöglicht als die Medikamentenanamnese. In der französischen VIRADAPT-Studie erreichen bei einer Zwischenanalyse die Patienten, deren Ärzte die Ergebnisse genotypischer Resistenztests in ihre Therapieplanung einfließen lassen können, niedrigere Viruslastwerte als die Patienten im Vergleichsarm, bei denen Therapiewechsel ohne Kenntnis von Resistenzbefunden vorgenommen wurden.

Die Analyse der Frankfurter HIV-Kohorte legt nahe, daß bei antiretroviralen Kombinationstherapien ohne Protease-Inhibitoren der Verlauf von CD4-Zellzahl und Viruslast nahezu von gleichwertiger prognostischer Relevanz sind, während bei Kombinationstherapien mit Protease-Inhibitoren die CD4-Zellzahl von größerer Bedeutung ist als die Viruslast. Dies deutet auf einen persistierenden klinischen Benefit von Protease-Inhibitoren auch ohne volle Unterdrückung der Virusreplikationen hin. Als Ursache wird eine durch PI-Resistenzmutation verminderter Virus-Fitness vermutet. Dies würde unter bestimmten Umständen für eine Fortsetzung der PI-Therapie auch bei virologischem Therapieversagen sprechen.

Allerdings wirken sich verschiedene Protease-Inhibitoren unterschiedlich stark auf die CD4-Zellzahl aus, ohne daß dies auf Wirksamkeitsunterschiede bezüglich der Unterdrückung der Virusreplikation zurückgeführt werden könnte. So fällt beispielsweise in einer Vergleichsstudie der CD4-Zellanstieg unter einer Fortovase™-enthaltenden Kombination in den ersten Monaten der Behandlung deutlich höher aus als unter einer Indinavir-enthaltenden Kombination. Eine mögliche Erklärung hierfür liefren die Arbeiten einer Gruppe von Wissenschaftlern um den schweizerischen Immunologen Rolf Zinkernagel, die in einem Tiermodell Hinweise dafür finden, daß Protease-Inhibitoren wie Ritonavir und Saquinavir neben der HIV-

Protease auch Proteasomen inhibieren. Proteasomen sind ein Protein-Abbau-System, welches wesentlich an der Produktion von T-Zell-Epitopen beteiligt ist. Eine Hemmung dieses Systems führt zu einer Störung der Antigenpräsentation, was eine verminderte Eliminierung antigenpräsentierender CD4-Zellen durch zytotoxische T-Zellen zur Folge haben könnte. Ob sich dies klinisch positiv oder negativ auf den Verlauf der Infektion auswirkt, bleibt vorerst offen (André P, Groettrup M, Klenerman P et al. [1998]: An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell response. Proc Natl Acad Sci USA; 95: 13120–124).

Zwei Studien versuchen Aussagen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zu treffen. Die eine ist eine Analyse der EuroSIDA-Kohorte, in welcher der weitere Krankheitsverlauf bei Patienten untersucht wird, bei denen zunächst die CD4-Zellzahl unter einen Wert von 200 Zellen/mm^3 abgefallen war, dann unter Therapie aber wieder auf Werte über 200 Zellen/mm^3 anstieg. Die Analyse ergibt, daß das Risiko einer Krankheitsprogression bei den Patienten, deren niedrigster CD4-Wert unter 50 Zellen/mm^3 lag, dreimal höher ist als bei den Patienten, bei denen der niedrigste CD4-Wert zwischen 150 und 200 Zellen/mm^3 lag.

In der zweiten Studie vergleichen Perrin et al. mit einem ultra-ultra-sensitiven Viruslast-Assay (untere Nachweisgrenze fünf Viruskopien/ml) die residuale Virusreplikation bei drei Patientenkollektiven:

- Einem Kollektiv, bei dem eine HAART (Hochaktive antiretrovirale Therapie) bereits im Stadium der Primärinfektion begonnen wurde. In dieser Gruppe erreichen acht von zehn Patienten eine Viruslast von unter 5 Kopien/ml.
- Einem Kollektiv mit chronischer HIV-Infektion und einer CD4-Zellzahl von >500 Zellen/mm^3. Unter HAART erreichen in diesem Kollektiv etwa 50% der Behandelten eine Viruslast von unter 5 Kopien/ml.
- Einem Kollektiv mit chronischer HIV-Infektion und einer CD4-Zellzahl von unter 500 Zellen/mm^3. In diesem Kollektiv konnte durch eine HAART bei keinem Teilnehmer die residuale Virusreplikation auf einen Wert unter 5 Kopien/ml reduziert werden.

Die mit fallender CD4-Zellzahl höhere residuale Virusreplikation, die eventuell zur Ursache einer Resistenzentwicklung werden könnte, führen Perrin et al. auf eine Zunahme der latenten HIV-Reservoirs zurück, aus denen auch unter HAART immer wieder kleinere Mengen Virus ausgeschüttet werden.

Angriff auf die latenten HIV-Reservoirs

Die von David Ho in die Diskussion gebrachte Viruseradikation durch hochaktive antiretrovirale Therapien schien durch die Identifizierung latenter Reservoirs für HIV praktisch ausgeschlossen, da trotz der relativ geringen Größe des Reservoirs (schätzungsweise weniger als 10^6 Zellen) die Eradikation dieses Zell-Pools bei der langen Halbwertzeit von etwa 16 Monaten fast 23 Jahre in Anspruch nehmen würde. Derzeit wird jedoch intensiv über eine künstliche Aktivierung dieser latenten Reservoirs mit dem Ziel nachgedacht, doch noch eine Viruseradikation in überschaubaren Zeiträumen zu erreichen. Mehrere Ansätze werden diskutiert. In Frage kommt z. B. eine Aktivierung von Lymphozyten durch anti-CD3-Antikörper. Eine niederländische Gruppe berichtet über einen HIV-positiven Transplantatempfänger, der eine antiretrovirale Therapie ablehnte und bei dem unter der anti-CD3-Behandlung ein deutlicher Anstieg der Viruslast gemessen werden konnte. Diese Beobachtung beweist allerdings noch nicht, daß anti-CD3 tatsächlich die latenten Virusreservoirs aktiviert [Brinkman K, Huysmans F, Galama JMD, Boucher CAB (1998): In-vivo anti-CD3-induced HIV-1 viraemia. Lancet; 352: 1446].

Ein anderer Weg wird in Pilotstudien am amerikanischen National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) gegangen. Dort wird eine HAART mit intravenöser oder subkutaner Interleukin-2-Gabe kombiniert. Die IL-2-Gabe erfolgte in fünftägigen Behandlungszyklen, die von achtwöchigen Pausen unterbrochen waren. Bei sechs von 14 mit HAART + IL-2 behandelten Patienten war auch bei Kultivierung von 10 bis 20 Millionen ruhenden CD4-Zellen aus dem peripheren Blut HIV nicht mehr anzüchtbar, bei drei von sechs waren selbst in 330 Millionen Zellen aus dem peripheren Blut keine HIV-Spuren nachweisbar und bei denselben drei Patienten blieb auch die Suche nach HIV im lymphatischen Gewebe erfolglos. Man muß allerdings berücksichtigen, daß für diese Untersuchungen nur der Teil der Behandelten ausgewählt worden war, bei denen die Therapien am besten wirkten, d.h. daß in der Praxis deutlich weniger als drei von 14 Patienten so gut ansprechen würden. Der Wert dieser Pilotstudie liegt darin, daß sie zeigt, daß eine Reduktion der latenten Reservoirs prinzipiell möglich ist, wenngleich noch unklar bleibt, welchen Effekt die Therapie auf latente Reservoirs in anderen Körperkompartimenten wie Gehirn, Hoden und intestinalem lymphatischem System hat.

Ein weiteres Problem stellen die Nebenwirkungen der Therapie dar. Weitgehend bekannt sind bereits die Grippeähnlichen Beschwerden und das allgemeine Krankheitsgefühl, welche die Patienten beeinträchtigen. Darüber hinaus wurde jetzt berichtet, daß bei etwa 10% der mit IL-2 behandelten Patienten ein Hypothyreoidismus auftritt, der sich allerdings nur selten auch klinisch manifestiert.

Schließlich steht auch noch der Beweis für eine klinische Wirksamkeit aus. Dieser wäre erst dadurch zu führen, daß bei einem Absetzen aller Medikamente tatsächlich eine erneute Virusreplikation ausbleibt. Solche Therapie-Aussetzversuche sollen im Laufe dieses Jahres durchgeführt werden.

Therapeutische Impfstoffe

Außerordentlich interessant dürften in diesem Zusammenhang jetzt anlaufende Studien werden, in denen HAART mit IL-2, mit IL-2 + Remune™ (gp120-depletiertes, inaktiviertes HIV als „therapeutischer“ Impfstoff) oder nur HAART mit Remune geprüft werden. Die therapeutische Vakzinierung soll in

diesen Studien zur Wiederherstellung bzw. zur Induktion einer HIV-spezifischen zellulären Immunität führen, die, so hofft man, möglicherweise übrigbleibende latent mit HIV infizierte Zellen aus eigener Kraft unter Kontrolle halten kann.

Nicht-HIV-spezifische Immunrekonstruktion

Während Schaffung bzw. Wiederherstellung einer HIV-spezifischen zellulären Immunität noch Probleme bereitet, scheint die nicht-HIV-spezifische Immunrekonstitution durch eine erfolgreiche HAART auch bei Beginn in bereits fortgeschrittenem Erkrankungsstadium relativ gut zu gelingen. Einige Studien und Beobachtungen zeigen, daß bei virologisch und immunologisch erfolgreicher HAART Primär- und Sekundärprophylaxen gegen Pneumocystis carinii und CMV nach einiger Zeit wohl abgebrochen werden können. Der Patient sollte aber sechs bis zwölf Monate lang immunologisch gesehen aus der Gefahrenzone heraus sein (d.h. >200 CD4-Zellen/mm^3 für PcP-Prophylaxe, >120 CD4-Zellen/mm^3 für CMV-Prophylaxe) und natürlich muß der weitere Verlauf sorgfältig kontrolliert werden.

Einen sehr positiven Effekt scheint eine erfolgreiche HAART auch auf die Überlebenszeiten von HIV-Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten zu haben, während der Einfluß auf das Tuberkulose-Erkrankungsrisiko sowie das Risiko bakterieller Pneumonien und Bakteriämien nach bisheriger Erfahrung eher gering ist.

Neue Behandlungsansätze

Die meisten derzeit in präklininischen und klinischen Entwicklung befindlichen antiretroviralen Substanzen sind Variationen aus den bereits bekannten Medikamentenklassen, d. h. der Protease- und Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Eine der wenigen Ausnahmen ist eine Substanz mit der Bezeichnung T-20, ein von der US-Pharmafirma Trimeris entwickeltes synthetisches Peptid, welches den Prozeß des Andockens und Eindringens von HIV in seine Zielzelle behindert. Der Wirkmechanismus ist noch nicht bis in alle Einzelheiten aufgeklärt, man vermutet aber, daß das Peptid die Konformationsänderung des viralen Transmembran-Glykoproteins gp41 verhindert, die nach Bindung des Virus an CD4- und Chemokinrezptor ausgelöst wird und zur Fusion von Virus- und Zellmembran führt.

Unter Monotherapie mit aufsteigenden Dosierungen von T-20, welches bisher nur intravenös verabreicht werden kann, wurde eine dosisabhängige Reduktion der Viruslast um bis zu 2 log-Stufen innerhalb von 14 Tagen erreicht. Die Studienergebnisse stellen somit einen ersten Beweis dafür dar, daß das Konzept auch in vivo funktioniert. Doch bleibt noch einiges zu tun: zu klären ist z. B. die intrakorporale Verteilung des relativ schwer wasserlöslichen Moleküls, d.h. gelangt T-20 auch ins Gehirn oder in den Genitaltrakt? Zum anderen kann T-20 bisher nicht oral verabreicht werden. Im Rahmen der Studie erhielten die Teilnehmer all zwölf Stunden eine 20minütige Infusion. Da dies außerhalb von Studien völlig unpraktikabel ist, wird an kleine, implantierbare Infusionspumpen (ähnlich wie bei Insulin- und Schmerztherapie) gedacht. Auch gegen T-20 kann HIV im übrigen Resistenz entwickeln – ein bis zwei Mutationen in gp41-kodierenden Genabschnitt reichen bereits aus [Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM et al. (1998): Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nature Med; 4: 1302–07].

Während die teuere Suche nach und Entwicklung von neuen Wirkstoffen weitergeht, gibt es immer wieder auch Überlegungen und Vorschläge, billige, längst bekannte Mittel gegen HIV zu testen. Von einem Belgier und einem US-Amerikaner kommt der Vorschlag, Chloroquin in Kombination mit Hydroxyurea und ddI zu testen – Chloroquin, ein billiges und in Entwicklungsländern breit verfügbares Malariamedikament interferiert in vitro mit der gp120-Produktion. In Zellkulturversuchen konnten die Wissenschaftler eine additive Wirksamkeit der Kombination von Chloroquin mit HU und ddI feststellen. Sie empfehlen eine klinische Prüfung dieser verhältnismäßig billigen Kombination, wobei wie üblich bei potentiellen neuen Behandlungsindikationen alter Medikamente sich das Problem stellt, wer solche klinischen Prüfungen bezahlt. Pharmafirmen haben in der Regel kein großes Interesse, derartige Studien zu finanzieren [Boelaert JR und Sperber K (1998): Antiretroviral treatment. Correspondence. Lancet; 352: 1224–25].

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 161–164 © Springer-Verlag 1999

G. Matthiaschk • H.-J. Spott • R. Weber
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Fumonisine in Lebensmitteln des deutschen Marktes

Fumonisine sind eine Gruppe hochtoxischer Schimmelpilzgifte (Mycotoxine), die von Fusarium moniliforme überwiegend auf Mais produziert werden. Untersuchungen der letzten Jahre – die im wesentlichen von der deutschen Lebensmittelüberwachung, aber auch von Hochschulinstituten und anderen Forschungslaboratorien durchgeführt wurden – haben gezeigt, daß die in Deutschland gehandelten Maisprodukte z.T. erhebliche Fumonisingehalte aufweisen können.

Das Bundesministerium für Gesundheit bat daher die für die Lebensmittelüberwachung zuständigen obersten Gesundheitsbehörden der Länder, Untersuchungsergebnisse zum Fumonisingehalt von Mais und Maiserzeugnissen zur Verfügung zu stellen. Die von den Landesbehörden Hessen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Sachsen übersandten Daten wurden mit bereits publizierten Daten zum Fumonisingehalt von Lebensmitteln des deutschen Marktes in den beiliegenden Tabellen zusammengefaßt. Da nicht nur Rohdaten, sondern auch aggregierte Daten zur Verfügung gestellt wurden, konnten nicht alle Befunde in die Tabelle aufgenommen werden; die entsprechenden Ergebnisse werden ergänzend zu den Tabellen diskutiert.

Von 290 Proben Maisgrieß, Polenta und Maismehl der Tabelle 1 lagen 168 (58%) unter 30 µg/kg, 68 (23%) in einem mittleren Konzentrationsbereich von 30 bis 500 µg/kg und 54 (17%) über 500 µg/kg (Maximalwert 9818 µg/kg). Damit weist diese Produktgruppe die höchste und häufigste Fumonisinkontamination aller untersuchten Lebensmittel auf [1–7]. Insbesondere in italienischem Maisgrieß wurden von Bresch und anderen [6] hohe Fumonisingehalte nachgewiesen.

Usleber und Märtlbauer [8] untersuchten 79 Maisgrieß- und Maismehlproben von 15 Herstellern. In allen Proben wurde Fumonisin nachgewiesen. Der mittlere Gehalt der Proben lag bei elf Herstellern unter 100 µg/kg und bei zwei Herstellern unter 200 µg/kg. In den Erzeugnissen von drei italienischen Herstellern wurden mittlere Fumonisingehalte von 400 µg/kg (200–520), 920 µg/kg (370–2120) und 8500 µg/kg (3500–16 000) nachgewiesen. Die Fumonisinkontamination scheint aber nicht auf Maiserzeugnisse aus Italien beschränkt zu sein. Produkte aus einheimischem Anbau, insbesondere aus kontrolliert biologischem bzw. alternativem Anbau, weisen nach den Arbeiten von Thielert u.a. [5], von Bresch u. a. [6] sowie in [4] erhöhte Fumonisinkonzentra-

Dr. Gunther Matthiaschk
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin,
Postfach 330013, D-14191 Berlin

Tabelle 1
Fumonisingehalt von Maisgrieß, Polenta und Maismehl (µg/kg)

Untersuchung	n.n.	<30	30–100	[30–500]	100–500	500–1000	>1000	Maximalwert	Quelle	Fumonisine
1994/95	31	19	2	–	2	–	8	5181	[6]	B_1 B_2
1995	19	15	2	–	–	–	2	>6000	[1]	
1995	14	5	2	–	2	–	5	9818	[3]	B_1
1996	17	12	4	–	–	–	1	2905	[6]	B_1 B_2
1996	8	2	2	–	4	–	–	240	[7]	B_1 B_2
1996/97	17	6	3	–	1	1	6	3930	[2]	B_1 B_2
1996/97	147	72	–	[44]	–	15	16	–	[5]	B_1 B_2 B_3
1997	36	36		–	–	–	–	28	[4]	B_1
1997/1998	1	1	–	–	–	–	–	–	[1]	
Summe:	**290**	**168**	**15**	**[44]**	**9**	**16**	**38**			

Tabelle 2
Fumonisingehalt von Frühstückszerealien (Cornflakes), Extruderprodukten und anderen maishaltigen Snacks (µg/kg)

Untersuchung	n.n.	<30	30–100	100–500	500–1000	Maximalwert	Quelle	Fumonisine
1995	4	2	–	–	2	685	[2]	
1995	13	11	–	2	–	–	[3]	B_1
1996	2	2	–	–	–	–	[7]	B_1 B_2
1997/1998	27	27	–	–	–	–	[2]	
Summe:	**46**	**42**	**–**	**2**	**2**			

Tabelle 3
Fumonisingehalt von Gemüsemais (ausschließlich Konserven), Maiskörnern und Puffmais (µg/kg)

Untersuchung	n.n.	<30	30–100	[30–500]	100–500	500–1000	>1000	Maximalwert	Quelle	Fumonisine
1993	14	10	2	–	2	–	–	193	[6]	B_1
1993–1995	40	36	–	–	4	–	–	175	[8]	B_1-Äquivalente
1994	24	23	1	–	–	–	–	34	[6]	
1995	3	2	–	–	1	–	–	–	[1]	
1995	8	6	–	–	2	–	–	453	[5]	B_1
1996	8	8	–	–	–	–	–	<1	[7]	B_1 B_2
1996/97	13	6	4	–	2	–	1	2740	[2]	B_1 B_2
1996/97	60	58	–	[2]	–	–	–	–	[5]	B_1 B_2 B_3
1997/98	1	1	–	–	–	–	–	–	[1]	
Summe:	**171**	**150**	**7**	**[2]**	**11**		**1**			

Tabelle 4
Fumonisingehalt von Säuglings- und Kleinkindernahrung (µg/kg)

Untersuchung	n.n.	<30	30–100	100–500	500–1000	>1000	Maximalwert	Quelle	Fumonisine
1993–1995	100	100	–	–	–	–	–	[8]	B_1-Äquivalente
1996	25	23	2	–	–	–	55	[4]	B_1
1996	4	4	–	–	–	–	–	[7]	B_1 B_2
1996/97	20	20	–	–	–	–	–	[5]	B_1 B_2 B_3
Summe:	**149**	**147**	**2**						

tionen von z.T. über 1000 µg/kg auf. Der Fumonisingehalt von Extruderprodukten und Frühstückszerealien bzw. Cornflakes, die überwiegend untersucht wurden (Tabelle 2), scheint nach den bisher vorliegenden Daten niedriger zu liegen als der von Maisgrieß und Maismehl: 42 der 46 Proben von Tabelle 2 (drei Untersucher) wiesen einen Fumonisingehalt von <30 µg/kg auf. In lediglich zwei Proben von Knabbererzeugnissen (Extruderprodukte) wurden Konzentrationen von 685 und 522 µg/kg nachgewiesen.

Ergebnisse eines vierten Untersuchungslaboratoriums deuten jedoch auf höhere Fumonisingehalte bei einzelnen Herstellern von Cornflakes hin: 108 Proben Cornflakes von zwölf Herstellern wurden untersucht. Die mittleren Fumonisingehalte von acht Herstellern lagen unter 10 µg/kg bzw. unter 100 µg/kg bei drei Herstellern. Die Maximalbelastungen von vier Herstellern überschritten 100 µg/kg. Mittlere Fumonisingehalte von 500 µg/kg mit einem Maximalwert von 1600 µg/kg für die Summe der Fumonisine von B1, B2 und B3 wurden in den Cornflakes eines Herstellers nachgewiesen [8].

Die Maiserzeugnisse der Tabelle 3 – überwiegend Gemüsemais – wiesen meist eine niedrige Fumonisinbelastung auf: Von 171 Proben lagen 150 (88%) unter der Bestimmungsgrenze und 11 Proben (6%) in einem höheren Konzentrationsbereich von 100 bis 500 µg/kg. Lediglich eine vom Einsender [2] nicht näher diskutierte Probe fiel mit 2740 µg/kg auf. Insgesamt scheinen bei Gemüsemais in der Regel nur sichtbar schimmelbefallene Proben erhöhte Fumonisingehalte aufzuweisen [3].

Relativ niedrige Fumonisingehalte wurden von Meister und anderen [9] im Rahmen der besonderen Ernteermittlung (BEE 1993) und der Landessortenversuche der einzelnen Bundesländer nachgewiesen: Lediglich fünf von 141 Proben wiesen 1993 eine Fumonisinkontamination auf; der Maximalwert lag bei 33 µg/kg. 1994 waren 85 (27%) von 317 Proben mit Fumonisin belastet. Der Mittelwert über alle Proben lag bei 145 µg/kg. Als Ursache für erhöhte Fumonisingehalte werden von Meister Maiszünslerbefall und Trockenstreß diskutiert. In Maiskonserven wurden relativ selten geringe Fumonisinmengen nachgewiesen: 70 von 71 Proben erwiesen sich als fumonisinfrei, eine Probe enthielt 17 µg/kg [1, 2, 5].

Auch in der von 1993 bis 1997 untersuchten Säuglings- und Kleinkindernahrung (149 Proben) wurde nur zweimal Fumonisin nachgewiesen (Tabelle 4). Die belasteten Proben enthielten bis an 55 µg Fumonisin B1 pro kg Lebensmittel.

Nach neueren Ergebnissen scheinen neben Mais und Maiserzeugnissen auch spezielle Reissorten meßbare Fumonisingehalte aufzuweisen: Usleber u.a. [10] untersuchten 33 Reisproben (weißer, brauner, roter und schwarzer Reis) aus dem Münchener Einzelhandel: In poliertem weißem Reis wurden keine Fumonisine nachgewiesen. Einige andere Proben enthielten die Substanz in der Größenordnung von 20 µg/kg. Die Befunde stützen die von Abbas u.a. [11] publizierten Ergebnisse zu amerikanischem Reis.

Von 1993 bis 1997 wurden in einer Reihe von Arbeiten Zerealien und andere Lebensmittel auf Fumonisinkontamination geprüft [1, 5, 9]:

- 641 Proben Getreide überwiegend Weizen und Roggen,
- 12 Proben Bier,
- 2 Proben Teigwaren,
- 51 Proben Ölsamen und Hülsenfrüchte und
- 10 Proben Gewürze

enthielten keine Fumonisine.

Vorkommen und Toxikologie von Fumonisinen

Insgesamt liegen bisher wenig Daten über das Vorkommen von Fumonisinen in potentiell belasteten Lebensmitteln des deutschen Marktes vor, eine Abschätzung der Fumonisinaufnahme des Verbrauchers ist daher z. Z. nicht möglich.

Die derzeitige Datenlage zur Toxikologie der Fumonisine muß als unzureichend angesehen werden. Die vorliegenden Kurz- und Langzeitversuche lassen die Dosen ohne Wirkung (NOEL) nicht erkennen, so daß duldbare Aufnahmemengen nicht angegeben werden können. Das Vorkommen von Fumonisinen in Futtermitteln scheint die Ursache für zwei Tiererkrankungen zu sein: Leukoenzephalomalazie bei Pferden und Pulmonales Ödem bei Schweinen. Fütterungsstudien mit Pferden, Schweinen, Ratten und Affen haben gezeigt, daß toxische Wirkungen noch mit Dosen unter 1 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgelöst werden können. Die Zielorga-

ne sind das Gehirn und die Leber bei Pferden; die Lungen, Leber und Pankreas bei Schweinen; Leber und Nieren bei Ratten und Affen.

In einer Karzinogenitätstudie mit Ratten induzierte Fumonisin B_1 in einer Dosis von 3 bis 4 mg/kg Körpergewicht/Tag Lebertumore. Im Ames-Test erwiesen sich die Fumonisine B_1, B_2 und B_3 als nicht mutagen. Auch der UDS-Test an Rattenhepatozyten verlief mit Fumonisin B_1 und B_2 in vitro und in vivo negativ.

Als Wirkungsmechanismus der Fumonisine wird eine Beeinflussung des Sphingolipid-Metabolismus diskutiert. Die Sphingolipide sind Zellmembranbestandteile und spielen eine wichtige Rolle bei der Zellkommunikation und der Zelldifferenzierung. Durch Deregulierung der Proteinkinase C erscheint ein Einfluß auf die Zellproliferation und damit auf die Tumorbildung möglich.

Epidemiologische Studien am Menschen in der Transkei (Südafrika) und in China bringen das veränderte Auftreten von Speiseröhren- bzw. Leberkrebs mit dem verstärkten Verzehr von Mais in Verbindung, der mit Fusarium moniliforme infiziert war.

Beurteilung der Wirkung von Fumosinen

Auf der Grundlage der vorliegenden Befunde ist eine 1992 von einer IARC-Arbeitsgruppe vorgenommene Beurteilung zu folgendem Ergebnis gekommen:

- „inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of toxins derived from F. moniliforme,
- sufficient evidence in experimental animals for carcinogenicity of cultures for F. moniliforme that contain significant amounts of fumonisins,
- limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of fumonisin B_1,
- inadequate evidence in experimental animals for the carcinogenicity of fumonisin B_2,
- toxins derived from Fusarium moniliforme are possible carcinogenic to humans (Group 2B) [14].“

Risikoabschätzung

Auch in einer Risikoabschätzung, die kürzlich für den Nordic Council of Ministers erarbeitet wurde, wird festgestellt, daß die vorliegenden Daten die Ableitung einer tolerablen Aufnahmemenge nicht erlauben.

„Es wird empfohlen, daß die tägliche Fumonisin-Aufnahme zumindest unter 1 µg/kg Körpergewicht liegen sollte [15].“

Neben den Fumonisinen selbst sind möglicherweise auch deren Hydrolyseprodukte, die bei bestimmten Verarbeitungsprozessen entstehen, toxikologisch relevant. Die Aussagen der derzeit vorliegenden Studien sind noch lückenhaft und widersprüchlich, hier besteht Klärungsbedarf im Sinne des gesundheitlichen Verbraucherschutzes.

Fazit

Aufgrund des unzureichenden Kenntnisstandes über potentielle toxische Wirkungen von Fumonisinen auf den Menschen sollten die Gehalte in Lebensmitteln minimiert werden. Höhere Fumonisingehalte scheinen zumindest bei Gemüsemais mit sichtbarem Schimmelbefall zu korellieren und sind offenbar vermeidbar. In einem Beitrag zum 5. Internationalen Fusarien-Seminar [12] schlug W.F.O. Marasas vor, den Gesundheitsschutz in Südafrika mit der Festsetzung eines technologisch machbaren Toleranzwertes von 100 bis 200 µg/kg zu sichern, erklärte aber gleichzeitig die Realisierung von Toleranzwerten unter 1000 µg/kg für unwahrscheinlich. In der Schweiz wurde kürzlich eine Höchstkonzentration von 1000 µg Fumonisin B1 und B2 pro kg Mais, bezogen auf Trockenmasse, festgesetzt [13].

Im Vorfeld einer z.Z. durch die unzureichende Datenlage erschwerten rechtlichen Regelung sollten Fumonisingehalte über 1000 µg/kg nicht toleriert werden. Die Klärung der Kontaminationsursachen und ihre Beseitigung sollten aber im Vordergrund stehen.

Literatur

1. Mitteilung des Hessischen Ministeriums für Frauen, Arbeit und Sozialordnung zu Fumonisinrückständen in Mais und Maiserzeugnissen vom 27.3.1998
2. Mitteilung des Ministeriums für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen zu Fumonisinrückständen in Mais und Maiserzeugnissen vom 27.11.1997
3. Mitteilung des Ministeriums für Umwelt und Forsten Rheinland-Pfalz zu Fumonisinrückständen in Mais und Maiserzeugnissen vom 11.3.1998
4. Mitteilung des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales, Gesundheit und Familie zu Fumonisinrückständen in Mais und Maiserzeugnissen vom 13.3.1998
5. Edelhäuser M (Vortrag DFG-Arbeitsgruppe 2.5.1997 Berlin) Thielert G, Reusch C (1997) **Untersuchungen von Lebensmitteln auf Fumonisine**. In: Märtlbauer E, Usleber E (Hrsg) Proceedings des 19. Mycotoxinworkshops, München
6. Bresch H, Majerus P, Urbanek M (1998) **Fumonisinkonzentrationen in diversen Maisprodukten im Raum Karlsruhe und Rheinland-Pfalz in den Jahren 1993–1969.** Deutsche Lebensmittel-Rundschau 94: 80–83
7. Lucas Z, Schaper S, Herderich M, Schreier P, Humpf HU (1996) **Idenfication and Determination of Fumonisin FB_1 and FB_2 in coin and corn products by high-performance liquid chromatography-electrospray-ionization tandem mass spectometry (HPLC-ESI-MS-MS).** Chromatographia 43: 124–128
8. Usleber E, Märtlbauer E (1998) **Occurrence of Fumonisins in Food in Germany, Mycotoxins and Phycotoxins – Developments in Chemistry.** In: Miraglia M, van Egmond H, Brera C, Gilbert J (eds) Toxicology and Food Safety (im Druck)
9. Meister U, Symmauk H, Dahlke H (1996) **Untersuchung und Bewertung der Fumonisinkontamination von einheimischem und importiertem Getreide.** Z Lebesm Unters Forsch 203: 528–533
10. Usleber E, Schneider E, Märtlbauer E (1998) **Fumonisins in Rice from the German Market.** Unveröffentlichtes vom Autor zugesandtes Manuskript
11. Abbas HK, Cartwright RD, Shier NT, Abouzied MM, Bird CB, Rice LG, Ross PF, Sciumbato GL, Meredith FJ (1997) **Natural Occurrence of Fumonisins in Rice with Fusarium Sheath Rot Disease.** Plant Disease 82: 22–25
12. Zitiert nach Mycotoxicology Newsletter IV, April 1998, Regulatory Issues, (Seite 3)
13. Schweiz SR 817.021.23: Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe (FIV). Änderung vom 30.1.1998 (AS 1998)
14. IARC Monographs on the evalutation of carcinogenic risks to humans. 1993; Vol. 56: 445–466
15. Nordic Council of Ministers (1998) **Fusarium toxins in cereals – a risk assessment.** Tema Nord, p 502

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 165–174 © Springer-Verlag 1999

H.-J. Spott • R. Tiebach • R. Weber
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Trichlorethylen in Lebensmitteln

Trichlorethylen (Trichlorethen, TRI) wird als Lösungsmittel in der Metall- und Oberflächenreinigung sowie in Lacken, Beschichtungen und Druckfarben eingesetzt. Über die lösemittelhaltige Atmosphäre gelangt Trichlorethylen in Lebensmittel.

Mit dem Erlaß der Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung (LHmV) wurde 1989 ein Verkehrsverbot für alle Lebensmittel ausgesprochen, deren Gehalt an Trichlorethen den Höchstwert von 0,1 mg/kg überschreitet. 1996 wurde Trichlorethen von der MAK-Kommission der DFG als beim Menschen krebserzeugender Arbeitsstoff in die Gruppe III A1 umgestuft, daraus ergab sich die Notwendigkeit, eine mögliche Herabsetzung des Höchstgehaltes für Trichlorethen in der LHmV zu prüfen. Die für die Lebensmittelüberwachung zuständigen obersten Gesundheitsbehörden der Länder wurden daher vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit gebeten, Analysenwerte zu Trichlorethen-Rückständen in Lebensmitteln zur Verfügung zu stellen. Die eingesandten Daten wurden im BgVV ausgewertet.

Abschätzung der TRI-Konzentrationen in verschiedenen Lebensmitteln

Im Vorfeld der Auswertung wurden auf der Basis des derzeitigen Wissensstandes die in Lebensmitteln zu erwartenden TRI-Konzentrationen abgeschätzt. Wenn Lebensmittel in einer lösemittelhaltigen Atmosphäre gelagert werden, so stellt sich nach einer von der Beschaffenheit des Lebensmittels abhängigen Zeit ein Gleichgewicht zwischen Luft- und Lebensmittelkonzentration ein. Mit umfangreichen Modellversuchen im Rahmen des Projekts „Lebensmittelkontamination durch chemische Reinigungen" wurde hier für Tetrachlorethen (TCE) ein linearer Zusammenhang zwischen Luft und Lebensmittel belegt [1].

Grundsätzliche Überlegungen zur Thermodynamik (Gesetz von Henry), die chemische Ähnlichkeit von TCE und TRI sowie Messungen aus zwei Arbeitskreisen [1, 2], lassen über einen relativ großen Konzentrationsbereich einen linearen Zusammenhang auch für TRI vermuten. Für eine Luftkonzentration von 1 mg/m^3 wurden für verschiedene Produkte folgende Werte gemessen:

- Butter 1,3 mg/kg
- Sahne (35% Fett) 1,0 mg/kg
- Schokolade 0,6 mg/kg
- Käse (Tilsiter) 0,5 mg/kg
- und Brät 0,2 mg/kg

Für fettarme Lebensmittel liegen keine Messungen vor, in Analogie zu den für TCE publizierten Daten [2] ist jedoch für diese Gruppe von Lebensmitteln, z.B. Mehl, bei der gleichen Luftkonzentration mit Lösungsmittelkonzentrationen von deutlich unter 0,1 mg/kg zu rechnen.

Führt man wegen der zu erwartenden Streubreite der Ergebnisse [3] in und zwischen den Laboratorien einen Sicherheitsfaktor von 2 ein, errechnen sich für Luftkonzentrationen zwischen 0,01 und 0,1 mg/m^3 unter der Voraussetzung eines linearen Zusammenhanges Lebensmittelkonzentrationen für TRI wie in Tabelle 1 angezeigt. Entsprechend diesen Überlegungen kann näherungsweise für eine gegebene Luftkonzentration die Lebensmittelkonzentration vorausgesagt werden.

In dem von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz zur Verfügung gestellten Altstoffbericht über TRI [4], der von Großbritannien im Februar 1996 vorgelegt wurde, werden für die Luft in ländlichen Regionen TRI-Konzentrationsspannen von 0,002 bis 6 µg/m^3 und für städtische bzw. für Industriebereiche Konzentrationen von 0,3 bis ungefähr 30 µg/m^3 angegeben. Für industrienahe Standorte wurden zum Teil höhere Konzentrationen gemessen.

H.-J. Spott
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin,
Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin

Tabelle 1
TRI-Konzentrationen in Lebensmitteln

Luftkonzentration (mg/m³)	Lebensmittelkonzentration (mg/kg)		
	Butter	Schokolade	Brät
0,1	0,26	0,12	0,04
0,05	0,13	0,06	0,02
0,01	0,026	0,012	0,004

Geht man für eine grobe Abschätzung von den 1984/85 an einer Berliner Straßenkreuzung gemessenen TRI-Konzentrationen von 6,3 bis 7,9 µg/m³ [3] aus, so sind aufgrund des beschriebenen linearen Zusammenhanges für fettreiche Lebensmittel, die offen in dieser Atmosphäre gelagert werden, TRI-Konzentrationen von 10 bis 20 µg/kg zu erwarten.

Die folgenden, überwiegend aus dem Altstoffbericht TRI entnommenen, in Lebensmitteln gemessenen TRI-Konzentrationen stehen zunächst nicht im Widerspruch zu der skizzierten Abschätzung: In Molkereiprodukten wurde TRI bis 20 µg/kg, in Fleisch bis 22 µg/kg, in Früchten bis 6 µg/kg und in Getreideerzeugnissen bis 7 µg/kg gemessen. Wesentlich höhere Gehalte wurden z.T. in Margarine (bis zu 980 µg/kg), in Teebeuteln (bis zu 60 µg/kg) und dekoffeiniertem Kaffee (bis zu 150 µg/kg) nachgewiesen.

Neben der Verwendung von TRI als Extraktionsmittel können auch Rückstände in Kunststoffverpackungen vergleichsweise hohe Lebensmittelkontaminationen verursachen. So wurden vor einigen Jahren TRI-Gehalte bis zu 7900 µg/kg in Frischkäse-Zubereitungen gefunden, die auf TRI-Restgehalte im Überzugslack der Verpackungsfolie (Gehalte in der Folie bis zu 612 mg/kg) zurückzuführen waren [2]. Nach den hier vorliegenden Informationen werden Lösungsmittel auf der Basis von Chlorkohlenwasserstoffen für Druckfarben für Verpackungsmaterialien im Kontakt mit Lebensmitteln in der Bundesrepublik Deutschland nicht eingesetzt [5]. Die hier am häufigsten verwendeten Lösungsmittel sind Ethanol und Ethylacetat. Im Rahmen derselben Studie [2] wurden in Kakao und kakaohaltigen Getränkepulvern TRI-Gehalte bis zu 480 µg/kg nachgewiesen; die Ursache für die Belastung konnte nicht geklärt werden.

Aufgrund anthropogener Belastung, insbesondere von industrienahen Gewässern, wurde TRI auch in Fischen und wirbellosen Meerestieren nachgewiesen. In der Literaturzusammenstellung des bereits zitierten Altstoffberichts werden für Muscheln, Austern, Krabben, Salz- und Süßwasserfische relativ niedrige TRI-Gehalte von 0,04 bis 15 mg/kg aufgelistet. Über extrem hohe TRI-Bela-

Tabelle 2
Trichlorethylengehalt von Lebensmitteln ausschließlich Getränken

Warengruppen	Probenzahl	Trichlorethylengehalt (mg/kg)			
		≤0,01	>0,01 bis <0,05	≥0,05 bis ≤	>0,1
Fleisch	145	145	–		
Fisch	37	35	2		–
Milch	103	103	–	–	–
Käse	92	92	–	–	–
Eier	201	201	–	–	–
*Fetthaltige Lebensmittel	305	305	–	–	–
*Fette, Öle	136	135	–	1	–
*Fette	77	75	2	–	–
*Butter	259	257	2	–	–
*Öle	867	862	1	1	3 (0,11; 0,37 und 0,69 mg/kg)
Olivenöle	227	208	15	2	2 (0,12 und 0,14 mg/kg)
Nüsse und Nußerzeugnisse	213	206	4	3	–
Schokolade, Kakao, Süßwaren und Speiseeis	101	100	1		
Backwaren	202	201		1	
Snacks, Säuglinsnahrung, Kraftnahrung, Tee, Kaffee u.a.	153	152	1		
	3117	**3076**	**28**	**8**	**5**

**Begriffliche Überschneidung der Warengruppen unvermeidlich*

Tabelle 3
Trichlorethylengehalt von Getränken und Rohwasser

Warengruppen	Probenzahl	Trichlorethylengehalt (mg/kg)			
		≤0,001	>0,001 bis <0,01	≥0,01 bis ≤0,05	>0,05
Wein	399	382	7	5	5 (0,14; 0,10; 0,10; 0,11; 0,12 mg/kg)
Limoden und Fruchsäfte	153	153			
Mineral- und Tafelwasser	324	321	2		1 (>0,5 mg/kg)
Trinkwasser	2568	2542	23	3	
Bier	24	24			
Rohwasser	407	383	23	1	
	3875	**3805**	**55**	**9**	**6**

stung – bis zu 400 mg/kg – in Fischen aus Gewässern im Emissionsbereich von Chemie- und Papierindustriebetrieben wurde 1981 in einer Arbeit aus Skandinavien berichtet [4].

Insgesamt ist nach dieser Auswertung der Literaturdaten im allgemeinen mit einer niedrigen, d.h. deutlich unter 0,1 mg/kg liegenden, mittleren Belastung der Lebensmittel mit Trichlorethylen zu rechnen. Die von den Landesbehörden der Bundesrepublik Deutschland zur Verfügung gestellten Analysedaten bestätigen diese Einschätzung.

Datenmaterial

Von den für die Lebensmittelüberwachung zuständigen obersten Gesundheitsbehörden der Länder Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen und Sachsen-Anhalt wurde Datenmaterial zum Trichlorethylengehalt von Lebensmitteln einschließlich Getränken und Rohwasser aus den Jahren 1987–1996 übersandt. Überwiegend wurden keine Rohsondern unterschiedlich aggregierte Daten zur Verfügung gestellt, Lebensmittel und Lebensmittelgruppen konnten daher nicht immer eindeutig zugeordnet, bzw. identifiziert werden. Von den Einsendern gewählte Sammelbegriffe wie „fetthaltige Lebensmittel", „Fette" und „Öle" wurden in die beiliegenden Tabellen übernommen, begriffliche Überschneidungen der Warengruppenbezeichnungen in Kauf genommen, Doppelzählungen vermieden. Für die Lebensmittel der Tabelle 2 wurde 0,01 mg/kg als Bestimmungsgrenze angesehen, die Angabe „0" oder „<0,02" wurde gleich 0,01 gesetzt. In ungünstige Konzentrationsklassen eingeordenete Werte wurden mit den Klassenmittelwerten in die Tabelle aufgenommen – so wurde beispielsweise aus der Angabe 0,01 bis 0,1 der Wert 0,05. Daten zu Probengruppen mit der Bezeichnung: „Die Konzentration der Substanzen lag weit unter den Grenzen 0,1 bzw. 0,2 mg/kg" wurden nicht in die Tabellen aufgenommen.

Insgesamt wiesen von den 3117 der in Tabelle 2 aufgelisteten Lebensmittel 13 Lebensmittelproben (0,4%) eine Trichlorethylenbelastung ≥ 0,05 mg/kg auf. 41 Lebensmittelproben (1,3%) lagen über 0,01 mg/kg. Für Getränke und Rohwasser, Tabelle 3, wurde 0,001 mg/kg als Bestimmungsgrenze angesehen und mit 0,001 mg/l gleichgesetzt. Von 3875 Getränke- und Rohwasserproben lagen fünf Weinproben und eine Mineralwasserprobe (insgesamt 0,2 %) über 0,05 mg/kg, wobei die Mineralwasserprobe mehr als 0,5 mg/kg enthielt. 15 Proben (0,4%) wiesen eine Trichlorethylenbelastung ≥ 0,01 mg/kg auf. 214 Bierproben, für die mitgeteilt wurde „< 0,1 mg/l", wurden nicht in Tabelle 3 aufgenommen.

Fazit

Insgesamt sind nach den vorliegenden Daten der Lebensmittelüberwachung Trichlorethylenkonzentrationen über 0,05 mg/kg in Lebensmitteln höchst selten und sollten jeweils Anlaß sein für keine fallbezogene, detaillierte Ursachenforschung.

Um das Vorkommen von Trichlorethylen in Lebensmitteln zu minimieren, sollte im Hinblick auf die Neubewertung der Substanz durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft erwogen werden, den Höchstgehalt für Trichlorethylen in Lebensmitteln in der Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung von 0,1 mg/kg auf 0,05 mg/kg zu senken.

Literatur

1. MAK- und BAT-Werteliste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1996
2. Vieths S (1989) **Analytik und Vorkommen ausgewählter leichtflüchtiger Halogen-Kohlenwasserstoffe in Lebensmitteln unter besonderer Berücksichtigung von Lebensmittelkontaminationen durch Emissionen chemischer Reinigungen.** Max von Pettenkofer-Institut des Bundesgesundheitsamtes; MvP-Heft 2
3. Grob K, Frauenfelder C, Artho A (1990) **Uptake by foods of Tetrachlorethylen, Trichloethylen and Benzene from air.** Z Lebensm Unters Forsch, pp 435–441
4. EU-Altstoffbericht zu Trichlorethylen, vorgelegt von Großbritannien im Februar 1996
5. Protokoll der 83. Sitzung der Kunststoffkommission im Bundesgesundheitsamt (26./27.04.1988)

B. Link • Sozialministerium Baden-Württemberg, Stuttgart

Richtwerte für die Innenraumluft – Quecksilber*

Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	Quecksilber
CAS-Nummer:	7439-97-6
Index-Nummer:	080-001-00-0
EEC-Nummer:	231-106-7
Gefahrensymbole und Kennzeichnungen:	[1] T (giftig); R: 23–33; S: (1/2)-7–45
Chemisches Zeichen:	Hg

Physikalische und chemische Eigenschaften

Atomgewicht:	200,59 g/mol
Schmelzpunkt:	–39,8°C [2]
Siedepunkt:	357°C [2]
Dichte:	13,55 g/ml bei 20°C [2]
Dampfdruck:	0,162 Pa bei 20°C [3]
Relative Dampfdichte:	6,93 (Luft=1)
Wasserlöslichkeit:	~20 µg/l bei 20°C [2] 60 µg/l bei 25°C [4]
Umrechnung:	1 mg/m^3=0,120 ml/m^3 (ppm) bei 25°C 1 ml/m^3 (ppm) =8,337 mg/m^3 bei 25°C

Elementares (metallisches) Quecksilber ist eine silbrige Flüssigkeit, die im Vergleich zu anderen Metallen einen relativ hohen Dampfdruck aufweist. Eine gesättigte Atmosphäre enthält bei 24°C ungefähr 18 mg Hg/m^3 [5]. In der Dampfphase liegt Quecksilber einatomig vor. Die Lipidlöslichkeit von elementarem Quecksilber beträgt ca. 5–50 mg/l und übertrifft damit seine Wasserlöslichkeit (ca. 20 µg/l) deutlich [2]. Verschiedene andere Metalle können sich in Quecksilber unter Bildung von Amalgamen lösen.

Elementares Quecksilber wird in der Chlor-Alkali-Elektrolyse, in der Elektrotechnik, im Instrumenten- und Apparatebau sowie als Bestandteil von Dental-Amalgam in der Zahnmedizin verwendet. Verbindungen des Quecksilbers (Hg-I und Hg-II) werden bzw. wurden in der Industrie als Katalysatoren und Pigmente sowie im Pflanzenschutz als Fungizide eingesetzt.

Organische Hg-Verbindungen (vorzugsweise Methyl-Hg) entstehen aus anorganischen Quecksilberverbindungen durch mikrobielle Umsetzungen und können sich aufgrund ihrer Fettlöslichkeit in der Nahrungskette anreichern.

Innenraumbelastungen durch Quecksilber im nichtgewerblichen Bereich sind vornehmlich durch metallische Dämpfe, z.B. durch zerbrochene Thermometer oder Barometer, zu erwarten. In Einzelfällen sind hohe Innenraumbelastungen in Wohnungen gefunden worden, die im letzten Jahrhundert als Werkstätten zur Verarbeitung von metallischem Quecksilber bei der Spiegelherstellung genutzt wurden [6]. Hg-Verbindungen spielen dagegen in der Raumluft von nicht gewerblich genutzten Räumen eher eine untergeordnete Rolle. Insofern wird für Innenräume lediglich ein Bedarf für die Angabe von Richtwerten für Hg-Dampf (Hg°) gesehen. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich daher in erster Linie auf metallisches Quecksilber bzw. Quecksilberdampf.

Exposition

Die Konzentration von Quecksilberdampf in der Atmosphäre liegt in unbelasteten Gebieten gewöhnlich im Bereich um 2–5 ng/m^3, in Ballungsgebieten bis zu 10 ng/m^3 [7]. In Einzelfällen wurden Werte bis zu 100 ng Hg/m^3 gefunden [8]. In unmittelbarer Umgebung von Industriebetrieben (Emittentennahbereich) können Konzentrationen bis in den Bereich um 1 µg/m^3 auftreten [9].

---

* Das Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft wurde im Bundesgesundhbl. 1996; 39; 11: 422–426 veröffentlicht

Dr. B. Link
Sozialministerium Baden-Württemberg,
Postfach 103443, D-70029 Stuttgart

Tabelle 1
Geschätzte durchschnittliche tägliche Hg-Zufuhr und Hg-Resorption (angegeben in µg/d)

Expositionspfad	Tägliche Aufnahme von Hg°-Dampf		Tägliche Aufnahme von anorg. Hg-Verbindungen		Tägliche Aufnahme von Methyl-Hg	
	Zufuhr	Resorption	Zufuhr	Resorption	Zufuhr	Resorption
Luft (1,5 ng/m^3)	0,030	0,024	0,002	0,001	0,008	0,0064
Lebensmittel						
Fisch	0	0	0,600	0,042	2,4	2,3
Andere	0	0	3,6	0,25	0	0
Trinkwasser	0	0	0,050	0,0035	0	0
Zahnamalgam	3,8–21	3,1–17	0	0	0	0
Gesamt	**3,9–21**	**3,1–17**	**4,3**	**0,3**	**2,41**	**2,31**

Eine Übersicht findet sich in der Schriftenreihe des Länderausschusses für Immissionsschutz [5].

Systematische Messungen in Innenräumen liegen nicht vor. In den Wohnungen, die ehemals als Werkstätten zur Spiegelbelegung genutzt wurden, waren in der Raumluft Quecksilbergehalte bis zu 70 µg/m^3 nachweisbar [6]. Als Folge der Anwendung von Latex-Farben, denen zur Konservierung Phenylquecksilberacetat zugesetzt war, sind in den USA Innenraumbelastungen bis zu 10 µg Hg/m^3 festgestellt worden [10]. In amerikanischen Krankenhäusern sollen angeblich durch zerbrochene Fieberthermometer Spitzenwerte um ca. 710 µg Hg/m^3 gemessen worden sein [11].

Eine nicht zu vernachlässigende Quelle für metallische Quecksilberdämpfe sind die in der Zahnheilkunde häufig verwendeten Silberamalgam-Füllungen. Bei Amalgamträgern wurden in der Ausatemluft Mittelwerte von 0,9 µg Hg/m^3 [12] bzw. 1,9 µg Hg/m^3 [13], in der Mundluft 4,9 µg Hg/m^3 [14] gemessen. Nach Stimulation der Amalgamoberflächen durch intensives Kauen erhöhten sich die entsprechenden Mittelwerte in der Atemluft auf 13,7 µg/m^3 [12] bzw. 8,2 µg/m^3 [13], in der Mundluft auf 29,1 µg/m^3 [14].

Lebensmittel pflanzlicher Herkunft enthalten Quecksilber überwiegend in anorganischer, ionisierter Form (Hg^{2+}). Bei tierischen Lebensmitteln sind in erster Linie Fisch und Fischprodukte mit Methylquecksilber belastet. Angaben zu Nahrungsmittelbelastungen durch Hg finden sich in der Literatur [2, 5]. Im Trinkwasser liegen in der Regel keine nennenswerten Hg-Belastungen vor.

Toxikokinetik

Aufnahme

Quecksilber(Hg°)-Dampf wird über die Lungen gut aufgenommen, die Resorptionsquote beträgt ca. 80% [15]. Die Aufnahme von Hg° über die Haut ist im Vergleich dazu vernachläßigbar, ebenso die Resorption von metallischem Quecksilber im Magen-Darm-Trakt (<0,01%). Anorganische Verbindungen aus der Nahrung werden intestinal zu ca. 2–15% resorbiert, bei Kindern kann die Resorptionsquote höher sein. Organische Hg-Verbindungen wie Methyl-Hg werden dagegen aus dem Magen-Darm-Trakt nahezu vollständig aufgenommen.

Für die nahrungsbedingte Hg-Zufuhr werden Werte im Bereich von 8,6 bis 571 ng/kg KG und Tag angegeben [16]. In einer neueren deutschen Duplikatstudie wurde für Kinder eine durchschnittliche Quecksilberzufuhr (Median) von 12 ng/kg KG und Tag (Tage ohne Fischverzehr) bzw. von 124 ng/kg KG und Tag (Tage mit Fischverzehr) ermittelt [16]. Bei einer Fischmalzeit pro Woche werden danach im Mittel 28 ng Hg/kg KG und Tag, vorwiegend in organisch gebundener Form, aufgenommen (16 ng aus Fisch, 12 ng aus übrigen Lebensmitteln). Dies entspricht bei einem 35 kg schweren Kind einer Aufnahme von ca. 1 µg Hg/d.

Die Aufnahme von Quecksilberdampf aus den Amalgamfüllungen der Zähne ist von der Anzahl, der Zusammensetzung und der Qualität der Füllungen abhängig. Die WHO schätzt, daß zwischen 3,8 und 21 µg Hg°/d über diesen Weg zugeführt werden [17].

Insgesamt geht die WHO für die Hg-Zufuhr über verschiedene Quellen und für die Resorption von wie in Tabelle 1 dargestellter Abschätzung aus. Wegen der geringen Resorptionsrate anorganischer Hg-Verbindungen ergibt sich daraus, daß die insgesamt resorbierte Hg-Menge im wesentlichen von der Aufnahme über Zahnamalgam (bezüglich Hg°) und dem Fischverzehr (bezüglich Methyl-Hg) abhängt.

Verteilung

Hg°-Dampf löst sich zunächst physikalisch im Plasma und wird intrazellulär (z.B. in Erythrozyten durch Katalasen) rasch zu Hg^{2+} oxidiert. Während Hg°-Dampf gut lipidlöslich ist und die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann, ist Hg^{2+} relativ stark an Proteine (z.B. Metallothionein) gebunden und hat eine hohe Affinität zu Epithelzellen, z.B. in der Niere und der Leber, aber auch im Gehirn. Eine Rückdiffusion von Hg^{2+} findet aus dem Gehirn nur in sehr gerin-

gem Umfang statt. Hauptspeicherort von Quecksilber ist die Niere, die ca. 50 bis 75% der Hg-Körperlast enthält.

Elimination

Vom Organismus aufgenommenes Hg° wird einerseits als Hg^{2+} mit dem Urin ausgeschieden; andererseits in Abhängigkeit von der Expositionshöhe auch über die Galle und die Darmschleimhaut als Hg^{2+} oder Hg-Metallothionein eliminiert. Ein Teil des inhalativ aufgenommenen Quecksilbers kann als Hg° wieder abgeatmet werden. Nach 20minütiger Exposition gegenüber 100 µg Hg/m^3 wurden von der innerhalb der ersten Woche ausgeschiedenen Gesamtmenge 50% mit den Fäzes, 37% mit der Atemluft und 13% mit dem Urin eliminiert [15].

Insgesamt folgt die Elimination keiner einfachen Kinetik, sondern setzt sich aus mehreren Phasen mit unterschiedlichen Halbwertszeiten zusammen [15, 17]. Nach Kurzzeitexposition gegenüber Hg°-Dampf werden aus dem Blut 90% des Quecksilbers mit einer Halbwertszeit von zwei bis vier Tagen eliminiert, danach folgt eine zweite Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit zwischen 15 und 30 Tagen. Im Gehirn wurde durch Tracer-Studien bzw. nach unfallbedingter Aufnahme von radioaktivem Quecksilber eine Halbwertszeit von 19 bis 26 Tagen ermittelt; für eine Teilmenge des vom Gehirn aufgenommenen Quecksilbers muß jedoch eine wesentlich längere Halbwertszeit von mehreren Jahren angenommen werden [18].

Für die Niere, die den größten Hg-Speicher im Organismus darstellt, wurde die Halbwertszeit von 64 Tagen bestimmt; dies entspricht etwa der Halbwertszeit des Quecksilbers im gesamten Körper. Wie im Gehirn, muß auch hier für eine Teilfraktion des Quecksilbers eine wesentlich längere Halbwertszeit zugrunde gelegt werden.

Bei chronischer Quecksilberbelastung am Arbeitsplatz (ca. 8 Stunden pro Tag) stellt sich für die Hg-Ausscheidung mit dem Urin eine Gleichgewichtskonzentration ein, die von der Höhe der Hg-Exposition abhängt. Vergleichende Messungen zwischen der Hg-Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz und im Urin sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Gegenüberstellung zeigt, daß in neueren Untersuchungen das Verhältnis zwischen der Hg-Konzentration in der Luft und derjenigen im Urin eher bei 1:1 als bei 1:3 liegt. Für Abschätzungen der Luftkonzentration am Arbeitsplatz aus Urinkonzentrationen kann daher im Mittel näherungsweise ein Verhältnis von 1:1,5 zugrundegelegt werden. Zur Umrechnung der Konzentrationsangaben „µg/l Urin" in „µg/g Kreatinin" wird ein Verhältnis von 1,5:1 (µg/l:µg/g Kreatinin) angenommen (1,5 g Kreatinin/l) [26].

Wirkungen

Im nichtgewerblichen Bereich sind akute Wirkungen durch die Aufnahme von Hg°-Dämpfen nicht zu erwarten. Die chronische Exposition gegenüber Hg° führt in erster Linie zu Wirkungen am zentralen Nervensystem (Tremor mercurialis, Erregbarkeit, Reizbarkeit) und der Niere (Proteinurie, tubuläre Schädigung). Daneben treten Wirkungen an der Mundschleimhaut (Salivation, Gingivitis, Stomatitis) auf.

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Bei Luftkonzentrationen am Arbeitsplatz ab ca. 100 µg/m^3 (Hg°-Dampf) mit korrespondierenden Urin-Konzentrationen im Bereich deutlich über 100 µg/g Kreatinin werden in der arbeitsmedizinischen Literatur die klassischen Symptome im Sinne des Merkurialismus (objektivierbarer Tremor, Erethismus) beschrieben [19, 20, 27]; allerdings gibt es einzelne Studien, in denen erst bei höheren Hg-Uringehalten (>500 µg/l) signifikante Effekte auftraten [28].

Auch unterhalb von 100 µg/m^3 sind in verschiedenen Studien noch neuro-

Tabelle 2
Abhängigkeit der Quecksilberkonzentrationen im Urin von der Konzentration in der Luft und am Arbeitsplatz

Konzentration in der Luft (Arbeitsplatz)	Art der Messung	Konz. im Urin bez. auf Volumen	Konz. im Urin bezogen auf Kreatinin	Verhältnis Luft/Urin (µg/m^3:µg/l)	Jahr der Veröffentlichung [Quelle]
100 µg/m^3	Statische Messung	300 µg/l		1:3	1964 [19]
100 µg/m^3		250 µg/l		1:2,5	1970 [20]
50 µg/m^3		150 µg/l		1:3	1970 [20]
100 µg/m^3	Personal sampling	100 µg/l		1:1	1973 [21]
50 µg/m^3		50 µg/l		1:1	1973 [22]
26 µg/m^3	Personal sampling	(30 µg/l)*	20 µg/g Kreatinin	1:1	1983 [23]
40 µg/m^3	Personal sampling	(75 µg/l)*	50 µg/g Kreatinin	1:2	1987 [24]
25 µg/m^3		20 µg/l		1:1	1989 [25]
				1:1–2	Zusammenfassung WHO [17]

Werte aus der auf Kreatinin bezogenen Konzentration abgeleitet

logische Effekte, wenn auch meist in geringerem Ausmaß, beschrieben worden: Unspezifische bzw. subjektive Symptome wie Appetitlosigkeit, Scheu bzw. Argwohn, wurden in einer Studie noch vermehrt zwischen 60 und 100 µg/m^3 genannt [20], wobei die tatsächlichen Konzentrationen am Arbeitsplatz möglicherweise höher waren. Unter Verwendung psychologischer Tests wurden signifikante Unterschiede zu unbelasteten Kontrollen noch im Bereich von ca. 25 bis 35 µg Hg/l Urin (ca. 20–25 µg Hg/g Kreatinin) gefunden [29, 30]. Veränderungen psychometrischer Aktivitäten konnten bei durchschnittlichen Urinkonzentrationen von ca. 50 µg/g Kreatinin [31], in einer Studie [30] bereits bei ca. 20 µg/g Kreatinin (33 µg Hg/m^3 Luft) festgestellt werden. In anderen Studien ließen sich dagegen in ähnlichen Konzentrationsbereichen keine Unterschiede zu den Kontrollen mehr sichern [29, 32–35].

Mit empfindlichen Meßmethoden konnten ab ca. 50 µg Hg/l Urin in einigen Studien auch Störungen physiologischer Abläufe wie eine erhöhte Tremorfrequenz des Unterarms [36] oder ein erhöhter Tremor der Hand [23] sowie Veränderungen der Nervenleitfähigkeit [37] nachgewiesen werden. Geringfügige EEG-Veränderungen ohne sonstige Zeichen einer Hg-Intoxikation waren noch bei einem Kollektiv mit einer mittleren Konzentration von 20 µg Hg/l Urin erkennbar [25].

Wirkungen auf die Niere

Als empfindlicher Parameter einer nierenschädigenden Wirkung kann die Erhöhung der Proteinausscheidung (Proteinurie) angesehen werden. Bei gewerblicher Exposition gegenüber Hg-Dämpfen ist in verschiedenen Studien unterhalb einer Hg-Urin-Konzentration von 100 µg/l eine Proteinurie nachgewiesen worden. Bei Laboranten, für die der Median der Hg-Urin-Konzentration bei ca. 35 µg/l lag, wurde noch eine erhöhte Proteinausscheidung im Urin festgestellt [38]. Aus der Untersuchung einer Gruppe von Beschäftigten mit einer durchschnittlichen Hg-Urin-Konzentration von 20 µg/g Kreatinin (ca. 30 µg Hg/l) ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte β-Galaktosidase-Ausscheidung im Urin [39]. In einer weiteren Studie ist eine Erhöhung der β-Galaktosidase-Ausscheidung und des Retinol-bindenden Proteins bei mittleren Hg-Urin-Konzentrationen von 30 µg/g Kreatinin (ca. 45 µg Hg/l) beschrieben worden [40]. Eine signifikante positive Korrelation der renalen Ausscheidung von N-Acetyl-—Glucosaminidase (NAG) mit dem Hg-Gehalt im Urin wurde bei einer mittleren Konzentration von 73 µg Hg/g Kreatinin (ca. 110 µg Hg/l) [41] und in einer anderen Studie bei einer mittleren Konzentration von 25 µg Hg/g Kreatinin (ca. 40 µg Hg/l) [42] gesehen; andere renale Effekte waren in diesen Studien jedoch nicht nachweisbar.

Veränderungen verschiedener Parameter, die auf eine leichte tubuläre Schädigung hinweisen, wurden bei einer mittleren Konzentration von 22 µg Hg/g Kreatinin (ca. 33 µg Hg/l) festgestellt [43], renale Effekte wurden dabei insbesondere dann gefunden, wenn die Hg-Konzentration über 50 µg/g Kreatinin (75 µg Hg/l) lag. In Tierversuchen konnten durch die Gabe von Quecksilberchlorid glomeruläre Schädigungen auf der Basis von Autoimmunreaktionen ausgelöst werden [17]; im Gegensatz dazu war in einer Studie an Chloralkali-Arbeitern mit Hg-Konzentrationen im Urin von 27 µg/g Kreatinin keine erhöhte Bildung von Autoantikörpern oder Immunkomplexen zu erkennen [44].

Sonstige Wirkungen

Als weitere Effekte einer chronischen Exposition gegenüber Hg-Dämpfen können Entzündungen der Mundhöhle und des Zahnfleisches sowie außerdem allergische Erscheinungen an der Haut und der Mundschleimhaut auftreten [15, 17]. In verschiedenen Studien (vergleiche [17]) wurde – allerdings nicht durchgängig – ein Einfluß der Quecksilberbelastung auf den Menstruationszyklus und die Fötalentwicklung berichtet. Nach dem gegenwärtigen epidemiologischen Stand ist nicht klar, ob bei Abwesenheit der üblichen Zeichen einer Hg-Intoxikation adverse Effekte auf den Menstruationszyklus oder auf die Fötalentwicklung auftreten können [17]. Bezüglich einer mutagenen bzw. kanzerogen Wirkung von Quecksilber liegen keine überzeugenden Hinweise vor [17].

Bewertung

Bestehende Regelungen

Für die maximale Arbeitsplatzkonzentration von Quecksilber-Dampf wurde 1970 ein Wert von 100 µg/m^3 festgelegt. Die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe geht in ihrer Ableitung davon aus, daß bei Hg-Konzentrationen unter 100 µg/m^3 in der Luft am Arbeitsplatz zwar subjektive Beschwerden sowie biologische Veränderungen ohne nachgewiesenen Krankheitswert, aber keine objektivierbaren Hg-bedingten Schädigungen auftreten [3]. Allerdings sind in den meisten Industriestaaten die Standards für metallisches Quecksilber am Arbeitsplatz deutlich niedriger; meist wird ein Wert von 50 µg/m^3 angegeben [45]. Das WHO-Regionalbüro Europa schlägt in den „Air Quality Guidelines“ für die Innenraumluft einen Leitlinienwert von 1 µg/m^3 vor [7]. Dieser Ableitung liegt ein LOAEL von 50 µg Hg/l Urin aus der Untersuchung von Buchet et al. [39] zugrunde, bei dem bei einigen Arbeitern eine Proteinurie beobachtet wurde. Der Urin-Konzentration wird dabei eine korrespondierende Luftkonzentration von 15 µg/m^3 (Dauerbelastung über 24 h/d) zugeordnet. Mit einem Sicherheitsfaktor von 20 (Faktor 10 zur Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung, Faktor 2 zur Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Abschätzung der korrespondierenden Luftkonzentration) kommt die WHO zu einem gerundeten Leitlinienwert von 1 µg/m^3.

Zur Beurteilung der internen Quecksilber-Belastung hat die HBM-Kommission am Umweltbundesamt auf der Basis der Konzentration von Quecksilber im Blut und Urin Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte) vorgelegt. Als Referenzwert im Urin wurde für Kinder (sechs bis zwölf Jahre) und Erwachsene (25 bis 69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen ein Wert von

1,0 µg Hg/g Kreatinin bzw. 1,4 µg Hg/l genannt [46]. Für anorganisches Quecksilber wurden für den HBM-I-Wert 5 µg Hg/g Kreatinin, für den HBM-II-Wert 20 µg Hg/g Kreatinin vorgeschlagen [47].

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

In Innenräumen sind Hg-Konzentrationen, die zu akuten Wirkungen führen, nicht zu erwarten, so daß sich die Ableitung von Richtwerten auf die Langzeitexposition beschränken kann. Ohne Berücksichtigung allergischer Reaktionen, für die wegen der unterschiedlichen individuellen Disposition die Aufstellung einer allgemeingültigen Dosis-Wirkungsbeziehung nicht möglich ist, ergibt sich aus der Literatur, daß erste Effekte bei erwachsenen Personen an Arbeitsplätzen bei durchschnittlichen Konzentrationen im Bereich von 25 bei 75 µg Hg/l Urin auftraten. Bei Urinkonzentrationen ab ca. 50 µg Hg/l waren in verschiedenen Studien neurologische Effekte, die oft noch keine klinische Relevanz hatten, faßbar. Nephrotoxische Effekte zeigten sich bei ähnlichen Hg-Konzentrationen im Urin: Eine höhere Inzidenz für Proteinurie wurde teilweise bei Konzentrationen ab ca. 35 µg/l festgestellt; erhöhte Ausscheidungen von N-Acetyl-—Glucosaminidase bzw. β-Galaktosidase traten bei mittleren Hg-Konzentrationen im Bereich zwischen 25 und 50 µg/g Kreatinin (ca. 40 bis 70 µg/l Urin) auf, eine exakte Angabe der Wirkungsschwelle ist nicht möglich.

Die WHO kommt in ihrem Report „Environmental Health Criteria 118“ von 1991 [17] zu einer ähnlichen Einschätzung, die folgendermaßen zusammengefaßt werden kann:

- Bei Luft-Konzentrationen (Hg-Dampf) über 80 µg/m^3 (am Arbeitsplatz) mit korrespondierenden Urin-Konzentrationen über 100 µg/g Kreatinin können sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die klassischen neurologischen Zeichen einer Quecksilbervergiftung (Tremor, Erethismus) und eine Proteinurie entwickeln.
- Bei einer Exposition zwischen 25 und 80 µg Hg/m^3 (Luft am Arbeitsplatz), die zu Urinkonzentrationen zwischen 30 und 100 µg/g Kreatinin führt, wird über objektivierbare geringgradig toxische Effekte, die nicht zu klinisch relevanten Beeinträchtigungen führen, sowie über verschiedene subjektive Symptome berichtet.
- Für die Bewertung von Urin-Konzentrationen unterhalb von 30 bis 50 µg/g Kreatinin stehen keine geeigneten epidemiologischen Daten zur Verfügung.
- Hinsichtlich der durch Hg(II) hervorgerufenen Glomerulonephritis wird eine immunologische Ätiologie angenommen, für die keine Dosis-Wirkungsbeziehung angegeben werden kann. Im Tierversuch wurden bei bestimmten Rattenstämmen nephrotoxische Effekte (Bindung von Antikörpern an die glomeruläre Basalmembran) bei Hg-Dosen gefunden, die der Hg-Aufnahme bei einer chronischen Arbeitsplatzkonzentration von ca. 70 µg/m^3 entsprechen. Diese Konzentration liegt somit in einem Bereich, in dem beim Menschen neurologische und renale Effekte gefunden werden.

Aus der Zusammenschau der gefundenen Effekte wird daraus als LOAEL für die neurotoxische und nephrotoxische Wirkung aus den Studien am Arbeitsplatz ein Wert von ca. 50 µg Hg/l Urin (35 µg Hg/g Kreatinin) abgeleitet. Die hierzu korrespondierende Luftkonzentration bei der Exposition am Arbeitsplatz liegt bei ca. 35 µg Hg/m^3.

Richtwert II

Ausgehend vom LOAEL von 35 µg Hg/m^3 für die Luft am Arbeitsplatz werden bei der Ableitung des Richtwertes II nach dem Basisschema [48] Intraspezies-Unterschiede, d.h. empfindliche Personengruppen innerhalb der Allgemeinbevölkerung, durch Einführung des Faktors 10 berücksichtigt. Zur Umrechnung der zeitlich limitierten Exposition am Arbeitsplatz auf die Dauerbelastung, die in Wohnräumen unterstellt werden muß, ist aus toxikokinetischen Gründen der Faktor 5 gerechtfertigt. Aufgrund der höheren Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen muß bei Kindern bei gleicher Luftkonzentration eine höhere Hg-Aufnahme angenommen werden. Dies wird auch durch Untersuchungen gestützt, wonach bei gleicher Luftkonzentration Kinder eine höhere Ausscheidung von Hg im Urin aufweisen als Erwachsene [6]. Entsprechend dem Basisschema wird dies durch einen Faktor von 2 berücksichtigt. Damit ergibt sich für den Richtwert II eine Luftkonzentration für metallischen Hg-Dampf von 0,35 µg/m^3.

Nachfolgend wird die mögliche Hg-Aufnahme aus der Raumluft mit der Aufnahme aus anderen Quellen verglichen: Aufgrund toxikokinetischer Überlegungen kann bei einer Luftkonzentration von 0,35 µg Hg/m^3 bei Kindern eine Hg-Aufnahme in den Organismus von 4 µg/d resultieren (angenommenes Alter sieben bis neun Jahre; Atemrate 14 m^3/d als ungünstige Annahme; Resorptionsrate 80%). Bei Annahme einer Ausscheidung von 50% des Quecksilbers über den Urin und einer Urinausscheidung von 0,8 l/d wäre daraus eine Erhöhung der Urinkonzentration um ca. 2,5 µg/l zu erwarten.

Die gegenwärtige Grundbelastung von Hg im Urin liegt bei Kindern der vierten Grundschulklassen aus verschiedenen Regionen in Baden-Württemberg im Bereich von 0,25 bis 0,65 µg/l (Medianwert); das 95. Perzentil der Verteilung reicht in einen Bereich von ca. 3–6 µg/l [49]. Für die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland wurde vom Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes eine Konzentration von 0,5 µg Hg/l Urin (Median) bzw. 3,9 µg Hg/l Urin (95. Perzentil) sowohl bei Erwachsenen (25 bis 69 Jahre) als auch bei Kindern (sechs bis 14 Jahre) ermittelt [26]. Dabei zeigte sich auch hier eine deutliche Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen. Während bei Erwachsenen ohne Amalgamfüllungen die Urinkonzentration 0,3 µg/l (Median) bzw. 1,5 µg/l (95. Perzentil) betrug, lagen bei Personen mit sieben und mehr Amalgamfüllungen die entsprechenden Werte bei 1,4 µg/l (Median) bzw. 6,4 µg/l (95. Perzentil) [50].

Hg-Raumluftkonzentrationen in Höhe des Richtwertes II können demnach bei den Raumnutzern zu Quecksilber-Konzentrationen im Organismus führen, die deutlich über der Durchschnittsbelastung liegen. Zusatzbelastungen in ähnlicher Größenordnung sind aber auch durch andere Ursachen wie z.B. durch Amalgamfüllungen möglich. Die Aufnahme von Quecksilber aus kontaminierten Räumen stellt jedoch eine vermeidbare Zusatzbelastung dar, der kein Vorteil gegenübersteht. Der RW-II-Wert ist deshalb im Falle von Quecksilber nicht als Eingriffswert im sonst verstandenen Sinne zu betrachten, sondern seine Überschreitung weist darauf hin, daß relevante Quellen für eine Hg-Belastung in den betroffenen Räumen vorhanden sind, die unter Beachtung der Verhältnismäßigkeit entfernt werden sollen.

Richtwert I

Zur Vermeidung von Zusatzbelastungen ist auch bei Hg-Konzentrationen in der Raumluft unterhalb des Richtwertes II eine Entfernung quecksilberabgebender Quellen im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sinnvoll. Bei Raumluftkonzentrationen unterhalb des Richtwertes I von 0,035 µg/m^3, der nach dem Basisschema mit Hilfe des Faktors 10 aus dem Richtwert II gebildet wird, liefert die Raumluft keinen nennenswerten Beitrag zur Gesamtbelastung.

Danksagung
Ich danke den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AOLG für wertvolle Hinweise und Diskussionsbeiträge.

Literatur

1. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften HVBG (Hrsg) (1998) **BIA-Report 1/98. Gefahrstoffliste 1998.** Sankt Augustin
2. Von Burg R, Greenwood MR (1991) **Mercury.** In: Merian E (Hrsg) Metals and their compounds in the environment. VCH, Weinheim, S 1045–1088
3. Henschler D, Greim H (Hrsg) (1981) **Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 8. Lieferung, VCH, Weinheim
4. Koch R (1989) **Umweltchemikalien, Physikalisch-chemische Daten, Toxizitäten, Grenz- und Richtwerte, Umweltverhalten.** Weinheim
5. Länderausschuß für Immissionsschutz (LAI) (1996) **Immissionswerte für Quecksilber/Quecksilberverbindungen.** LAI-Schriftenreihe Band 10, Erich Schmidt Verlag, Berlin
6. Lederer P, Werkmeister K (1995) **Quecksilberbelastung bei Menschen durch Wohnungen in ehemaligen Spiegelbelegsälen.** Gesundh.-Wes. 57: 391–396
7. WHO (1987) **Air Quality Guidelines for Europe.** WHO Regional Publications. European Series No. 23. World Health Organization, Regional Office for Europe. Copenhagen 1987
8. Hellwig A, Neske P (1990) **Zur komplexen Erfassung von Quecksilber in der Luft.** VDI-Berichte 838: 457–466
9. Bericht des Bayerischen Landesamtes für Umweltschutz, München 1994
10. Agocs et al. (1990) **Mercury exposure from interior latex paint**. New England Journal of Medicine 323: 1096–1101
11. Interpellation der Abgeordneten Dr. Fleischer, Schramm, Brückner, Dr. Magerl, Paulig, Lödermann und Fraktion DIE GRÜNEN (1991) **Die Quecksilberverseuchung in Bayern als Beispiel für die Probleme der Erfassung und Sanierung industrieller und gewerblicher chemischer Altlasten und der davon ausgehenden Gesundheitsgefährdung.** Bayerischer Landtag; Drs. 12: 1608
12. Svare CW, Peterson LC, Reinhardt JW, Boyer DB, Frank CW, Gay DD, Cox RD (1985) **The effects of dental amalgams on mercury levels in expired air.** J Dent Res 60: 1668–1671
13. Petterson JE, Weissberg BG, Dennison PJ (1985) **Mercury in human breath from dental amalgams.** Bull Environ Contam Toxicol 4:459–468
14. Vimy MJ, Lorscheider FL (1985) **Intra-oral air mercury released from dental amalgam.** J Dent Res 4:1069–1071
15. Schäfer SG, Elsenhans B, Forth W, Schümann K (1994) **Metalle.** In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg) Lehrbuch der Toxikologie. BI-Wiss.-Verl., Mannheim
16. Wilhelm M (1993) **Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben – Duplikatstudie – Arsen-, Blei-, Cadmium- und Quecksilberzufuhr bei Kindern.** Sozialministerium Baden-Württemberg; Stuttgart
17. World Health Organization (WHO) (1991) **Inorganic Mercury.** Genf: Environmental Health Criteria, p 118
18. Opitz H, Schweinsberg F, Grossmann T, Wendt-Gallitelli MF, Meyermann R (1996) **Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure.** Clin Neuropath 15: 139–144
19. Fujimura Y (1964) **Studies on the toxicity of mercury (Hg Series No. 7). II. The present status of mercury contamination in the environment and foodstuffs.** Japanese Journal of Hygiene 18: 402–411
20. Smith RG, Vorwald AJ, Patil LS, Mooneyx TF (1970) **Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine.** Am Ind Hyg Assoc J 31: 687–700
21. Bell ZG, Lovejoy HB, Vizena TR (1973) **Mercury exposure evaluations and their correlation with urine mercury excretions. 3. Time-weighted average (TWA) mercury exposures and urine mercury levels.** Journal of Occupational Medicine 15: 501–508
22. Lauwerys RR, Buchet JP (1973) **Occupational exposure to mercury vapors and biological action.** Arch Environ Health 27: 65–68
23. Fawer RF, de Ribaupierre Y, Guillemin MP, Berode M, Lob M (1983) **Measurement of hand tremor induced by industral exposure to metallic mercury.** British Journal of Industrial Medicine 40: 204–208
24. Roels H, Abdeladim S, Ceulemans E, Lauwerys R (1987) **Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour.** Ann Occup Hyg 32: 135–145
25. Piikivi L, Tolonen U (1989) **EEG findings in chlor-alkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour.** British Journal of Industrial Medicine 46: 370–375
26. Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R, Seiwert M, Thefeld W (1996) **Umwelt-Survey 1990/92 Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring.** WaBoLu-Hefte 1/96, Umweltbundesamt, Berlin
27. Forzi M, Cassito MG, Bulgheroni C, Foa V (1976) **Psychological measures in workers occupationally exposed to mercury vapours: a validation study.** In: Horvath M (ed) Advers effects of environmental chemicals and psychotropic drugs. Elsevier, Amsterdam, S 165–171

28. Langolf GD, Chaffin DB, Henderson R, Whittle HP (1978) **Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions.** Am Industr Hyg Ass J 39: 976–984
29. Langworth S, Almkvist E, Söderman E, Wikström B-O (1992) **Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system.** British Journal of Industrial Medicine 49: 545–555
30. Liang YX, Sun RK, Sun Y, Chen ZQ, Li LH (1993) **Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system.** Environmental Research 60: 320–327
31. Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Bernard A, Barthels A, Oversteyns M, Gaussin J (1982) **Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury.** Int Arch Occup Environ Health 50: 77–93
32. Friberg L, Nordberg GF (1972) In: Friberg L, Vostal J (eds) **Mercury in the Environment.** CRC Press, Cleveland, Ohio, USA, p 113
33. Schuckmann F (1979) **Study of preclinical changes in workers exposed to inorganic mercury in chloralkali plants.** Int Arch Occup Environ Health 44: 193–200
34. Bunn WB, McGill CM, Barber TE, Cromer JW, Goldwater LJ (1986) **Mercury exposure in chloralkali plants.** Am Ind Hyg Assoc J 47: 249–254
35. Piikivi L, Hanninen H (1989) **Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers.** Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 15: 69–74
36. Miller JM, Chaffin DB, Smith RG (1975) **Subclinical psychomotor and neuromuscular changes in workers exposed to inorganic mercury.** Am Ind Hyg Assoc J 36: 725–733
37. Levine SP, Cavender GD, Langolf GD, Albers JW (1982) **Elemental mercury exposure: peripheral neurotoxicity.** Br J Ind Med 39: 136–139
38. Stewart WK, Guirgis HA, Sanderson J, Taylor W (1977) **Urinary mercury excretion and proteinuria in pathology laboratory staff.** Br J Ind Med 34: 26–31
39. Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauwerys R (1980) **Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor.** Journal of Occupational Medicine 22: 741–750
40. Roels H, Gennart JP, Lauwerys R, Buchet J-P, Malchaire J, Bernard A (1985) **Surveillance of workers exposed to mercury vapour: Validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine.** Am J Ind Med 7: 45–71
41. Ehrenberg RL, Vogt RL, Smith AB, Brondum J, Brightwell WS, Hudson PJ, McManus KP, Hannon WH, Phipps FC (1991) **Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant.** American Journal of Industrial Medicine 19: 495–507
42. Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O (1992) **Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury.** British Journal of Industrial Medicine 49: 394–401
43. Cardenas A, Roels H, Bernard AM, Barbon R, Buchet JP, Lauwerys RR, Rosello J, Hotter G, Mutti A, Franchini I, Fels LM, Stolte H, de Broe ME, Nuyts GD, Taylor SA, Price RG (1993) **Markers of early changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour.** British Journal of Industrial Medicine 50: 17–27
44. Barregard L, Enestrom S, Ljunghusen O, Wieslander J, Hultman P (1997) **A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers.** International Archives of Occupational & Environmental Health 70:101–106
45. ECDIN – Environmental Chemicals Data and Information Network. JRC, Ispra
46. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (1998) **Quecksilber – Referenzwerte.** Bundesgesundhbl. 41: 270
47. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes **Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM).** Bundesgesundhbl. im Druck
48. Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der AGLMB (1996) **Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema.** Bundesgesundheitsbl. 39: 422–426
49. Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (1997) Pilotprojekt Beobachtungsgesundheitsämter. Zusammenfassender Bericht über die dreijährige Pilotphase. Stuttgart
50. Becker K, Seiwert M, Bernigau W, Hoffmann K, Krause C, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R (1996) **Umwelt-Survey – 1990/92 Band VII: Quecksilber – Zusammenhangsanalyse.** WaBoLu Hefte 6/96, Umweltbundesamt, Berlin

Bundesgesundheitsblatt

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 2 • Februar 1999

Bekanntmachungen

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Influenza – Verhütung und Bekämpfung. Merkblatt für Ärzte 176

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einsatz von UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser. 2. Mitteilung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes 181

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Mitteilungen des Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit 182

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 175–182 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin*

Influenza – Verhütung und Bekämpfung

Merkblatt für Ärzte

Steckbrief – Influenzaviren

Erreger

Influenzavirus Typ A, B und C (Familie: Orthomyxoviridae). Insbesondere Influenza A-Viren zeichnen sich durch große Antigen-Variabilität aus, die auf hoher Mutationsfrequenz und Reassortment beruht. Influenza B-Viren kommen nur beim Menschen, Influenza A-Viren auch bei anderen Säugetieren und Vögeln vor. Das primäre Reservoir aller Influenza A-Viren liegt im Wassergeflügel. Influenza C-Viren kommen bei Mensch und Schwein vor

Epidemiologie

Das Influenza A-Virus verursacht Epidemien und bei Auftreten eines neuen Subtyps Pandemien; Influenza B löst meist kleinere Epidemien aus; das Influenza C-Virus ist nur für kleinere herdförmige Krankheitsausbrüche vor allem in Kindereinrichtungen verantwortlich. Epidemisches Auftreten der Influenza vorwiegend in den Monaten Dezember bis April

Infektionsweg

Aerogen (Expirationströpfchen)

Inkubationszeit

Wenige Stunden bis 3 (5) Tage

Ansteckungsfähigkeit

Wahrscheinlich 3–5 Tage nach Krankheitsbeginn; bei Kleinkindern auch länger

Klinik

Meist abrupter Beginn mit Kopf- und Gliederschmerzen, hohem Fieber, Schüttelfrost und Husten. Oft bestehen Konjunktivitis und Nasenbluten. Der Kreislauf ist häufig stark beeinträchtigt. Bei Kindern werden Fieberkrämpfe und nicht selten auch gastrointestinale Symptome beobachtet.

Die Mehrzahl der Fälle verläuft ohne Komplikationen und klingt nach vier bis acht Tagen mit allmählicher Entfieberung ab. Gefürchtet sind perakute Verlaufsformen, die entweder durch akutes Herz-Kreislaufversagen oder infolge einer hämorrhagischen Viruspneumonie innerhalb von 24–48 h zum Tode führen. Die meisten schweren Verläufe werden jedoch durch bakterielle Superinfektionen oder durch eine bestehende Grundkrankheit bestimmt

Therapie

Symptomatisch. Amantadin nur gegen Influenzavirus Typ A und bei Gabe innerhalb von 48 h nach Krankheitsbeginn wirksam. Antibiotika bei bakteriellen Komplikationen erforderlich

Prophylaxe

Aktive Immunisierung vor Beginn der Erkältungssaison (September, Oktober). Amantadin-Prophylaxe nur gegen Influenzaviren des Typs A wirksam

Diagnostik

Virusnachweis aus Nasen- und Rachenabstrich oder Rachenspülwasser durch Virusanzucht (Zellkultur, bebrütetes Hühnerei), Antigennachweis (IF, ELISA), Nukleinsäurenachweis (RT-PCR). Antikörpernachweis (Serologie) durch: KBR, ELISA, IF, HAHT

Meldepflicht

Bei Tod gemäß § 3 BSeuchG; Laborbefund gemäß § 9 BSeuchG

*Das Merkblatt ist ausschließlich beim Deutschen Ärzte-Verlag GmbH, Dieselstraße 2, 50859 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut) zu beziehen.

Allgemeines zur Influenza

Die Influenza ist eine vorwiegend epidemisch auftretende akute Infektionskrankheit der Luftwege, die durch Influenzaviren hervorgerufen wird.

Akute Erkrankungen der Atemwege, auch als „Erkältungskrankheiten" bezeichnet, können durch zahlreiche Virusarten sowie durch Mykoplasmen, Chlamydien und andere Erreger hervorgerufen werden. Eine Abgrenzung der Influenza von sonstigen infektiösen Erkrankungen der Luftwege ist nicht nur aus epidemiologischen Erwägungen erforderlich, jedoch an Laboratoriumsuntersuchungen gebunden.

Erreger, Epidemiologie und Übertragung

Die Influenzaviren werden in der Familie der Orthomyxoviridae zusammengefaßt. Die Viruspartikel sind sphärisch oder pleomorph mit einem Durchmesser von 80 bis 120 nm. Sie bestehen aus einem helikalen, segmentierten Nukleokapsid, das das Virusgenom enthält und einer Lipidhülle mit Glykoproteinspikes, die eine Länge von 10 bis 14 nm besitzt.

Genom der Influenzaviren

Das Genom besteht aus acht (Influenzaviren A und B) bzw. sieben Segmenten (Influenzavirus C) linearer, einzelsträngiger RNS mit negativer Polarität. Zu den Strukturproteinen gehören drei Polymeraseproteine, das gruppenspezifische Nukleokapsidprotein sowie ein nicht-glykosyliertes Membran- oder Matrixprotein (M1).

Influenzaviren A und B besitzen ein Hämagglutinin- (HA-) und ein Neuraminidase- (NA-)Glykoprotein. Das Hämagglutinin ist für die Bindung des Virus an Rezeptoren der Zelloberfläche und die Fusion der zellulären mit der viralen Membran verantwortlich. Daher ist es auch Träger der wichtigsten protektiven Epitope des Virus.
Die Neuraminidase spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung neugebildeter Viren von der infizierten Zelle. Antikörper gegen sie führen infolge der Hemmung der Enzymaktivität zu einer Verzögerung der Virusfreisetzung und damit zu einem relativen Schutz durch Hemmung der Virusausbreitung.

Influenza C-Viren besitzen nur ein Glykoprotein (HEF), dem neben Rezeptorbindung und Fusion auch die Aufgabe des rezeptorzerstörenden Enzyms (NA-Aktivität) zufällt. HA und HEF werden durch zelluläre Proteasen aktiviert. Influenza A- und B-Viren besitzen ein drittes integrales Hüllprotein mit Ionenkanalfunktion (M2). Neben den Strukturproteinen existieren zwei Nicht-Strukturproteine (NS1 und NS2), die während der Replikationsphase des Virus gebildet werden. Diese Proteine sind für die Virusreplikation essentiell, ein Einbau in das Virus erfolgt nicht.

Das Influenzavirus unterscheidet sich von anderen Viren durch ständige Veränderung seiner Oberflächenantigene und die Fähigkeit zum Reassortment der Genomsegmente. Es hat eine besondere Affinität zu den Schleimhautepithelien des Respirationstraktes, in denen es sich vermehrt.

Antigen Drift und Antigen Shift

Von den drei serologisch unterscheidbaren Influenzavirustypen A, B und C ist der Typ A die häufigste Ursache von Epidemien und Pandemien. Man beobachtet beim Influenzavirus Typ A geringgradige, mehr oder weniger stetige Antigenvariationen (antigenic drift) und in größeren Zeitabständen sprunghaft auftretende, stärkere Änderungen der Antigenspezifität (antigenic shift). Antigendrift wird in geringerem Umfang auch bei Influenza B-Viren beobachtet und beruht auf Punktmutationen, die nur zu einer leichten Veränderung der Oberflächenantigene führen. Das unvermittelte Auftreten eines neuen Subtyps wird dagegen nur beim Influenza A-Virus gesehen. Dieser Antigensprung kommt durch den besonders wichtigen Mechanismus der Genom-Neuzusammensetzung infolge eines Reassortments zustande.

Durch Infektion einer Zelle mit zwei unterschiedlichen Influenza A-Viren oder mit Mutanten des gleichen Stammes können Nachkommen entstehen, die in ihrem Genom die Gene beider Ausgangsviren in unterschiedlicher Kombination enthalten können. Die Driftperioden sind durch neue Varianten, der Antigenshift durch neue Subtypen des Influenza A-Virus charakterisiert. Die Subtypen und Varianten werden durch den ersten Fundort, eine laufende Nummer, die Jahreszahl und durch eine Antigenformel bezeichnet, welche sich von den Antigenen Hämagglutinin=H und Neuraminidase=N ableitet, z.B. Influenza A/Wuhan/359/95 (H_3N_2). Das Auftreten eines neuen Subtyps kann wegen des Fehlens einer entsprechenden Populationsimmunität zur ungehemmten Ausbreitung des Erregers führen (Pandemie).

Alle verfügbaren Daten zeigen, daß neue humane Influenzavirus-Stämme durch genetisches Reassortment zwischen einem humanen Stamm und einem solchen aus einem Säugetier oder Vogel entstehen. Aus sozioökogeographischen Gründen spielte sich dieses Geschehen bisher überwiegend in China ab.

Übertragung und Verbreitung der Influenza

Die Influenza ist eine typische virale Zoonose. Influenza A-Viren verursachen in der Regel Erkrankungen bei Menschen, Schweinen, Pferden und Vögeln. Alle bisher identifizierten 15 HA- und 9 NA-Subtypen konnten aus Wasservögeln isoliert werden, wobei nur wenige davon auch für Vögel pathogen sind. Vögel werden daher als das primäre Reservoir für alle Influenzavirus A-Subtypen angesehen. Vereinzelt konnten aviäre Viren auch aus Robben, Walen und Nerzen isoliert werden. In kalten Oberflächengewässern sind Influenzaviren über längere Zeit stabil, was sicherlich zu ihrer weiten Verbreitung in Vogelpopulationen beiträgt.

Schweine sind empfindlich gegenüber Infektionen mit aviären und humanen Influenza A-Viren und können somit als „Reaktionsgefäß" für das Entstehen neuer, auch humanpathogener Stämme dienen. Ein besonders großes Reservoir von Influenza A-Viren existiert bei Vögeln (z.B. Wassergeflügel, Hühner). Antikörpernachweise belegen,

daß eine Übertragung von Vogelviren auf den Menschen selten stattfindet. Der erste Nachweis einer direkten Übertragung eines Vogelvirus war die Isolierung eines Influenza A-Virus vom Subtyp H5N1, das bisher nur bei Vögeln nachgewiesen worden war, in Hongkong im Mai 1997 bei einem dreijährigen Jungen. Im November und Dezember desselben Jahres traten weitere sporadische Erkrankungsfälle beim Menschen auf. Obwohl eine Übertragung dieses Subtyps von Mensch zu Mensch bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, ist eine Adaptierung an den neuen Wirt über die Entstehung von Virusmutanten durchaus denkbar. Auch ein Reassortment im Falle einer Doppelinfektion eines Menschen mit dem aviären und einem humanpathogenen Influenza A-Virus könnte zumindest theoretisch zum Auftreten eines neuen, für den Menschen hochpathogenen Subtyps führen.

„Die hohe genetische Variabilität der Influenzaviren erfordert eine permanente und weltweite Überwachung des Influenzageschehens."

Die Influenza B kommt nur beim Menschen vor und kann ebenfalls epidemisch auftreten; der Krankheitsverlauf ist aber im allgemeinen milder. Ein Antigenshift ist nicht bekannt.

Die Influenza C tritt nur sporadisch auf und führt zu milden Erkrankungen; dieses Virus wurde bei Mensch und Schwein nachgewiesen. Influenza A und Influenza B sind weltweit verbreitet und treten überwiegend im Winterhalbjahr in mehr oder weniger heftigen Epidemien auf, die zumeist mehrere Länder umfassen. Da die Immunität subtyp- bzw. variantenspezifisch ist, kann der Mensch im Laufe seines Lebens mehrfach an Influenza erkranken. Andererseits besteht die wahrscheinlich lebenslange Bereitschaft, bei einer erneuten Infektion Antikörper auch gegen den Subtyp, der zur ersten Infektion im Leben Anlaß gegeben hat, zu bilden.

Das Influenzavirus vermehrt sich in den Epithelzellen der oberen Luftwege. Der Mensch scheidet den Erreger mit Tröpfchen aus, die beim Husten, Niesen, Räuspern und Sprechen verbreitet werden. Auch über inapparent Infizierte und leicht Erkrankte setzen sich die Infektionsketten fort.

Krankheitsbild

Nach zumeist ein- bis dreitägiger Inkubation beginnt die Krankheit plötzlich mit Frösteln, Fieber, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen. Danach kommt es infolge eines Reizzustandes in Rachenraum, Kehlkopf und der Luftröhre zu Heiserkeit und zu einer dunklen Rötung des Rachens sowie zu Schmerzen hinter dem Brustbein (deszendierende Tracheobronchitis). Gelegentlich tritt Nasenbluten auf. Der Husten liefert primär meist wenig Auswurf. Der Gipfel der Temperatur (39–40°C) wird meist schon am ersten Krankheitstag erreicht. Das Gesicht kann gerötet sein; manchmal sind die Bindehäute gereizt: die Tränenabsonderung ist gesteigert. Nasennebenhöhlen- und Mittelohrentzündung können hinzutreten. Zu Beginn ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Leukopenie häufig. An den Lungen ist klinisch meist kein Befund zu erheben, röntgenologisch finden sich oft flüchtige Verschattungen.

Die am meisten gefürchteten Verlaufsformen sind der perakute Todesfall bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen innerhalb weniger Stunden und die primäre Influenzavirus-Pneumonie. Ansteckungsfähigkeit besteht bei Erwachsenen wahrscheinlich bis zum 5. Tag nach Krankheitsbeginn. Kleinkinder können den Erreger auch länger ausscheiden.

Komplikationen

Influenzapneumonien mit bakterieller Beteiligung (durch Staphylokokken, Pneumokokken, Hämophilus influenzae u.a.) sind verhältnismäßig häufig. Ältere Personen und Patienten mit einer Einschränkung der Lungenfunktion (z.B. chronische Bronchitis, Emphysem, Bronchiektasen, Asthma bronchiale, Lungen-Tbc, Kyphoskoliose) sind dadurch besonders gefährdet, desgleichen Personen mit angeborenen und erworbenen Herzkrankheiten, vor allem jene mit Mitralstenose, Koronarsklerose und Bluthochdruck. Auch bei Patienten, bei denen bakterielle Infektionen gehäuft beobachtet werden, z.B. Menschen mit Diabetes mellitus, chronischen Nierenleiden, Immundefekten u.a., verläuft die Influenza vermehrt mit Komplikationen. In der Regel sind Personen im höheren Lebensalter stärker gefährdet, während der Pandemie 1918/19 waren jedoch schwere Influenzapneumonien gerade bei Jugendlichen häufig. Bei verschiedenen Epidemien treten bestimmte Komplikationen unterschiedlich häufig in den Vordergrund.

Laboratoriumsdiagnose

Nur in Epidemiezeiten können typische akute fieberhafte Erkrankungen der oberen Luftwege klinisch zunächst als Influenza eingeordnet werden. Außerhalb von Epidemiezeiten kann die Diagnose Influenza nur nach virologisch-serologischer Bestätigung gestellt werden. Zur Laboratoriumsdiagnose stehen Virus- und Antikörpernachweise zur Verfügung.

Die Virusanzucht gelingt nur in den ersten Krankheitstagen aus Rachenspülwasser oder aus Nasen-Rachenabstrichen. Die Proben sollten möglichst gekühlt an ein in der Virusanzucht erfahrenes Laboratorium verschickt werden, das auch Hinweise für die optimale Probenentnahme und den Transport geben kann.

Eine Schnelldiagnostik ist durch Antigennachweis mit Hilfe der Immunfluoreszenz- oder ELISA-Technik möglich. Auch der Nachweis viraler Nukleinsäuren mit Hilfe der RT-PCR hat sich als zuverlässiges schnelldiagnostisches Nachweisverfahren erwiesen.

Für die serologische Diagnose sind zwei Serumproben (je 5–10 ml Patientenblut) erforderlich; die erste zu Beginn der Erkrankung, eine zweite acht bis 14 Tage später. Für die Bewertung des Befundes ist die Titerdifferenz der beiden Seren entscheidend. Beweisend für das Vorliegen einer Infektion bei den häufig eingesetzten Tests (KBR, HAH-Test) ist eine mindestens vierfache Titersteigerung.

Der Nachweis von spezifischen Antikörpern der Ig-Klasse IgM oder IgA mittels ELISA oder Immunfluoreszenz gestattet eine serologische Frühdiagnose auf der Basis einer einmaligen Blutentnahme nach dem fünften Krankheitstag.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt weitgehend symptomatisch. Die Möglichkeiten einer spezifischen Therapie sind sehr begrenzt. Mit Amantadin, dessen Wirkung ausschließlich auf Influenzaviren des Typs A begrenzt ist, können Krankheitsverlauf und -dauer günstig beeinflußt werden. Allerdings muß mit der Medikation spätestens 48 h nach Krankheitsausbruch begonnen werden (siehe auch unter Punkt 7). Bakterielle Komplikationen werden mit Antibiotika behandelt.

Influenza-Schutzimpfung

Gegenwärtig sind in der Bundesrepublik Deutschland Impfstoffe aus inaktivierten Krankheitserregern (Spalt- und Subunitimpfstoffe) zugelassen. Bei der Impfstoffherstellung werden hinsichtlich der zu verwendenden Influenzavirusstämme die jeweils neuesten Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) berücksichtigt, damit die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe den aktuellen Epidemiestämmen entspricht. Die Impfung soll im Herbst (September, Oktober) vor Beginn der Influenzasaison vorgenommen werden.

Wer sollte gegen Influenza geimpft werden?

Die Impfung ist besonders angezeigt bei

1. Personen, die aufgrund ihrer Grundleiden durch eine Influenza-Erkrankung gefährdet sind, z.B. bei
   - Herzkrankheiten jeglicher Ätiologie, besonders mit Mitralstenose oder kardialer Insuffizienz,
   - chronischen bronchopulmonalen Krankheiten wie Asthma, chronischer Bronchitis, Bronchiektasen und Emphysem,
   - chronischen Nierenkrankheiten,
   - Diabetes mellitus und anderen chronischen Stoffwechselkrankheiten,
   - bei Angeborenen oder erworbenen Immundefekten einschließlich bestimmter Neubildungen und immunsuppressiver Therapie,
   - chronischen Anämien.
2. Personen über 60 Jahre
3. Personen, die durch ihren Beruf in erhöhtem Maße einer Infektion ausgesetzt sind oder selbst durch ihre Berufstätigkeit die Infektion auf andere übertragen können, z.B. in der Krankenversorgung tätige Personen, zahnärztliches Personal, Personal der Polizei und anderer Ordnungsbehörden, der Rettungsdienste, der allgemeinen Verwaltung mit regem Publikumsverkehr, der Lebensmittel- und Energieversorgung und anderer für die Gemeinschaft wichtiger Berufsgruppen.

Hinsichtlich der Impfstoffdosis und der Anwendungsweise sind die Angaben der Hersteller zu beachten.

Impfung von Schwangeren und Kindern

Bei Schwangeren sollten Risiken einer Influenza-Infektion gegen die möglichen Risiken einer Impfung sorgsam abgewogen werden. Die bisher verfügbaren Daten am Menschen reichen nicht aus, um ein teratogenes oder fetotoxisches Risiko während der Schwangerschaft einzuschätzen. Impfungen in der Stillzeit sind möglich.

Auch während einer Epidemie kann noch geimpft werden. Es sollten allerdings die möglichen Probleme einer Impfung während der Inkubationszeit berücksichtigt und bis zum Eintritt des Impfschutzes gegebenenfalls eine zusätzliche Chemoprophylaxe erwogen werden (s. dort).

Bei Kindern ab zwölf Jahren und Erwachsenen wird eine einmalige Verabreichung des Impfstoffes für ausreichend angesehen. Kinder im Alter von drei bis zwölf Jahren bekommen bei der Erstimpfung zweimal 0,5 ml im Abstand von vier Wochen. Wurden sie bereits im Vorjahr geimpft oder waren sie schon einmal an einer Influenza erkrankt, ist eine Impfdosis ausreichend.

Säuglinge und Kleinkinder (sechs Monate bis drittes Lebensjahr) werden einmal mit einer Dosis von 0,25 ml geimpft. Kinder, die zuvor nicht infiziert waren oder zuvor nicht geimpft worden sind, sollten nach einem Zeitraum von mindestens vier Wochen eine zweite Dosis bekommen. Der Impfschutz sollte durch alljährliche Auffrischungsimpfungen mit dem jeweils aktuellen Impfstoff aufrechterhalten werden.

Nicht geimpft werden sollen Personen, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß bekannt ist, sowie Patienten mit akut fieberhaften Erkrankungen.

Nebenwirkungen der Influenza-Schutzimpfung

Die Influenza-Schutzimpfung wird im allgemeinen gut vertragen. An der Injektionsstelle können leichte Rötungen, Schwellungen und Verhärtungen auftreten, die rasch wieder abklingen. Sehr selten treten Ekchymosen auf.

Allgemeinreaktionen wie Unwohlsein, Müdigkeit, Frösteln, Temperaturerhöhung, Schweißausbruch, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, sehr selten in Verbindung mit Konjunktivitis und Atembeschwerden, können mehrere Stunden nach der Impfung auftreten. In der Regel sind die Symptome nach ein bis zwei Tagen abgeklungen. Schmerzhafte Nervenreizungen (Inokulationsneuralgien) können wie bei jeder anderen Impfung auftreten. Allergische Reaktionen bei sensibilisierten Impflingen gegenüber Inhaltsstoffen des Impfstoffes werden sehr selten beobachtet. Ein anaphylaktischer Schock ist äußerst selten.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten von Thrombozytopenien und Vaskulitis sowie über meist vorübergehende Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems wie Sensibilitätsstörungen, Lähmungen, Nervenschmerzen, Krämpfe sowie entzündliche Veränderungen des Gehirns oder der Nerven (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) nach Grippeschutzimpfungen berichtet. Bei den zur Zeit gebräuchlichen Influen-

za-Impfstoffen wurde allerdings kein erhöhtes Risiko für ein Guillain-Barré-Syndrom festgestellt.

Wenn die Influenza-Schutzimpfung von der obersten Gesundheitsbehörde eines Bundeslandes öffentlich empfohlen und in deren Bereich vorgenommen worden ist, haben Geimpfte, die einen Impfschaden erleiden, einen Versorgungsanspruch gemäß § 51 ff. BSeuchG. Anträge auf Entschädigung sind bei den zuständigen Versorgungsämtern zu stellen.

Chemoprophylaxe und -therapie

Neben der Schutzimpfung gegen Influenza kann auch eine Chemoprophylaxe und -therapie eingesetzt werden. Diese ist nur gegen Infektionen mit Influenza A-Viren wirksam. Bei der in Frage kommenden Substanz handelt es sich um das Amantadin.

„Es sei jedoch betont, daß die Chemoprophylaxe die Impfung keinesfalls ersetzt."

Amantadin ist in der Lage, in etwa 70–90% der Fälle eine Infektion mit Influenza A-Viren zu verhindern bzw. bei bereits erfolgter Infektion den Verlauf günstig zu beeinflussen. Bei Verabreichung innerhalb von 24 bis 48 h nach Beginn der Erkrankung wird die Dauer von Fieber und anderen systemischen Symptomen verringert. Die Ausbildung einer Immunität wird bei bereits erfolgter Infektion nicht behindert.

Gegen Infektionen mit Influenza B-Viren ist derzeit weder eine Chemoprophylaxe noch eine Chemotherapie möglich.

Indikationen für eine Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe kommt in Betracht

1. Bei drohendem Ausbruch einer Epidemie oder Pandemie nach weitgehendem Antigendrift oder nach Shift eines Influenza A-Virus (Auftreten eines neuen Subtyps) – sofern ein geeigneter Impfstoff nicht zur Verfügung steht.

2. Zu Beginn eines Ausbruchs von Influenza A in Institutionen (z.B. Altersheime), in denen Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko leben, besonders wenn infolge Drift oder Shift der Influenza A-Viren eine unzureichende oder fehlende Immunität zu befürchten ist. Die Verabreichung sollte so früh wie möglich beginnen, um eine weitere Ausbreitung der Infektion in der Institution zu verhindern.

3. Bei Schutzimpfung während der Influenza-Saison von besonders gefährdeten Personen zur Überbrückung der Zeit bis zum Einsetzen des Impfschutzes (bis zum vollen Einsetzen des Impfschutzes vergehen normalerweise zwei Wochen).

4. Zur Sicherung der medizinischen Versorgung. Bei ungeimpftem medizinischem Personal mit besonderem Infektionsrisiko sollte eine Chemoprophylaxe durchgeführt werden, sobald der Ausbruch einer Influenza A-Epidemie bekannt wird. Auch in diesem Falle sollte die Impfung so schnell wie möglich nachgeholt werden.

5. Zur Ergänzung des Impfschutzes bei Personen mit reduzierter Immunreaktivität, d.h. bei Patienten, von denen bekannt ist, daß sie eine schlechte Antikörperreaktion nach Influenza-Schutzimpfung haben (z.B. bei schwerer Immundefizienz).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Fünf bis zehn Prozent der gesunden Personen berichten bei Einnahme von Amantadin über Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Gelegentlich werden Harnretention (bei bestehender Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation und in Einzelfällen auch Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie beobachtet. Amantadin darf bei Überempfindlichkeit gegenüber Amantadinverbindungen nicht eingenommen werden. Niereninsuffizienz, Vergrößerung der Prostata und Engwinkelglaukom stellen weitere Anwendungsbeschränkungen dar. Auch Patienten mit Erregungs- und Verwirrtheitszuständen, Bewußtseinseintrübungen (deliranten Syndromen) sowie psychischen Störungen in der Vorgeschichte sollten Amantadin nicht einnehmen.

Meldepflicht

Jeder Todesfall an Influenza (Virusgrippe) ist nach dem Bundes-Seuchengesetz dem für den Aufenthalt des Betroffenen zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich – spätestens innerhalb von 24 h nach erlangter Kenntnis – zu melden (§ 3 Abs. 3 Nr. 1; §§ 4 und 5). § 9 des BSeuchG regelt die Labormeldepflicht.

Nationales Referenzzentrum für Influenza

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
Fachbereich Virologie
Roesebeckstraße 4–6
D-30449 Hannover
Dr. Rolf Heckler
Tel.: 0511-4505 201
Fax: 0511-4505 140

Robert Koch-Institut
Fachgebiet Virale Infektionen
Nordufer 20
D-13353 Berlin
Dr. Horst Timm
Dr. Brunhilde Schweiger
Tel.: 030-4547 2205/2456
Fax: 030-4547 2605

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einsatz von UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser

2. Mitteilung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes

Aufgrund des technischen Fortschritts ist die Anwendung der UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser sicherer geworden. In der nachfolgenden Überarbeitung der Empfehlung aus 1995 (Bundesgesundhbl 1995; 38: 498) wird dies berücksichtigt.

Trinkwasser muß so beschaffen sein, daß durch seinen Genuß oder Gebrauch eine Schädigung der menschlichen Gesundheit – insbesondere durch Krankheitserreger – nicht zu besorgen ist. Sofern dies nicht durch geeignete Maßnahmen beim Grundwasserschutz, der Gewinnung, der Aufbereitung und Verteilung von Trinkwasser sichergestellt ist, muß das Wasser vor der Abgabe als Trinkwasser desinfiziert werden. Falls Trinkwasser direkt aus Oberflächenwasser gewonnen wird, ist immer eine Desinfektion erforderlich. Für die Desinfektion können Zusatzstoffe nach § 5 in Verbindung mit Anlage 3 Trinkwasserverordnung (TrinkwV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 5.12.1990 (BGBl. I S. 2613, ber. BGBl. I 1991, S. 227) verwendet werden. Eine Desinfektion mittels UV-Anlagen ist ebenfalls möglich. Die Behandlung von Lebensmitteln, also auch von Trinkwasser, mit ultravioletten Strahlen ist aufgrund von § 13 Abs. 2 Nr. 1,2 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes in der Fassung vom 8.7.1993 (BGBl I, S. 1169) in Verbindung mit § 2 Abs. 1 Nr. 1 der Lebensmittel-Bestrahlungs-Verordnung vom 19.12.19959 (BGBl. I S. 761) zugelassen.

Desinfektion kann Ressourcenschutz und Aufbereitung nicht ersetzen, sondern allenfalls dort, wo es erforderlich ist, ergänzen. Insbesondere sei darauf hingewiesen, daß nach heutigem Wissen weder die Desinfektion mit zugelassenen Zusatzstoffen und Verfahren, noch die Desinfektion mit UV-Strahlung geeignet ist, um Dauerformen von Parasiten (Giardien, Kryptosporidien) mit hinreichender Sicherheit abzutöten. Deshalb sind vor der Desinfektion Maßnahmen des Ressourcenschutzes erforderlich und die Trinkwasseraufbereitung entsprechend der Regeln der Technik durchzuführen.

Hinweise zur Desinfektion mit UV-Strahlung

Wird eine Desinfektion mit UV-Strahlung in Betracht gezogen, so wird empfohlen, folgende Hinweise zu beachten:

1. Vor Anwendung der UV-Bestrahlung ist sicherzustellen, daß Anforderungen an das gewonnene und an das aufbereitete Wasser, insbesondere hinsichtlich der Trübung, des Eisen- und des Mangangehaltes nach dem Stand der Technik [1] eingehalten werden.

2. Eine hinreichend wirksame Desinfektion von Trinkwasser mittels UV-Anlagen ist nur dann gewährleistet, wenn eine Raumbestrahlung angewendet wird, die eine Reduktion von Testor-

ganismen [2] um 4 log-Stufen sichert. Dieser Grundanspruch stellt hohe Anforderungen an die Gestaltung der Geometrie der Bestrahlungskammer, an die Gleichmäßigkeit der Durchströmung und an die kammerinterne Strahleranordnung.

3. Für den Nachweis einer ausreichenden Wirksamkeit der UV-Anlagen ist eine Biodosimetrie durchzuführen. Nach heutigem Wissen ist eine Raumbestrahlung in der UV-Anlage erforderlich, die einer Flächenbestrahlung in der für die Biodosimetrie verwendeten genormten UV-Testapparatur [2] von 400 J/m^2 entspricht.

4. Der Nachweis der Wirksamkeit von UV-Anlagen kann durch Typprüfung nach den Regeln der Technik [2] erbracht werden. Es sollen nur typgeprüfte UV-Anlagen eingesetzt werden. Zusätzlich soll ein Sensor an geeigneter Stelle die an dieser Stelle herrschende absolute Bestrahlungsstärke (W/m^2) anzeigen. Eine Überprüfung des Sensors während des Betriebes (separate Öffnung oder Möglichkeit des Austausches gegen einen Prüfsensor) muß gewährleistet sein. Im Wasserwerksbetrieb muß die Anlage entsprechend der im Typprüfungsverfahren ermittelten Bedingungen betrieben werden. Abschaltpunkte des Sensors, die eine nach dem Typprüfverfahren zu geringe Bestrahlung anzeigen, sind zu beachten, weil eine Desinfektion des Trinkwassers dann nicht mehr gewährleistet wird und deswegen nicht auszuschließen ist, daß Trinkwasser entgegen den Vorgaben von § 1 TrinkwV abgegeben wird.

5. Bei bestehenden Anlagen ohne Typprüfung muß davon ausgegangen werden, daß sie für eine hinreichend wirksame Desinfektion von Trinkwasser nicht geeignet sind. Sie müssen ersetzt, nachgerüstet oder ergänzt werden, z.B. durch Anlagen zur Desinfektion mit geeigneten Zusatzstoffen nach § 5 in Verbindung mit Anlage 3 TrinkwV.

6. Durch UV-Bestrahlung wird keine Desinfektionskapazität im Verteilungssystem geschaffen. Sofern eine Kontamination mit, oder eine Vermehrung von Krankheitserregern im Verteilungssystem (Rohrnetz, Behälter, Hausinstallationen) zu besorgen ist, muß eine Desinfektion mit Chlor oder Chlordioxid erfolgen.

Literatur

1. DVGW Regelwerk, Arbeitsblatt W 293 **„UV-Anlagen zur Desinfektion von Trinkwasser"** erein des Gas- und Wasserfaches e.V., Bonn, neueste Ausgabe)
2. DVGW Regelwerk, Arbeitsblatt W 294 **„UV-Desinfektionsanlagen für die Trinkwasserversorgung – Anforderungen und Prüfung"** Österreichisches Normungsinstitut, ÖNORM M 5873 „Anforderungen an Anlagen zur Desinfektion von Wasser mittels Ultraviolett-Strahlen" (jeweils neueste Ausgabe)

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Mitteilungen des Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Bei der 31. Sitzung des Arbeitskreis Blut am 2. Dezember 1998 wurde folgende Stellungnahme (S3) verabschiedet:

Stellungnahme des Arbeitskreis Blut

Zur Frage erhöhter Spendevolumina bei der Plasmapherese

In den bestehenden Richt- und Leitlinien verschiedener Länder in der europäischen Gemeinschaft werden unterschiedliche Jahresspendevolumina für Plasmaspender empfohlen. Auf internationaler Ebene bestehende Leitlinien für die Blutspende empfehlen 15 Liter als maximales Jahresspendevolumen; die bisher vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse reichen nicht aus, um festzustellen, ob die Abnahme größerer Volumina an Plasma nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit der Spender haben kann (s. Empfehlung des Rates der Europäischen Gemeinschaften vom 26. Juni 1998 über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft - 98/463/EG-, Anhang III).

Der Arbeitskreis Blut begrüßt und unterstützt die von der Deut. Ges. für Transfusionsmedizin u. Immunhämatologie und der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese ausgehende Initiative, die in der Arbeitsgruppe „Spendersicherheit bei intensivierter Plasmapherese" zusammengeführt wurde, klinische Studien zu Abnahmemengen bei der Plasmapherese in Deutschland durchzuführen.

Für den Arbeitskreis Blut:
Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender
Prof. Dr. R. Kroczek, Geschäftsführer

1999

März

■München 1.-5. 3. 1999
Epidemiologisches Fortbildungsprogramm
Das GSF-Institut für Epidemiologie sowie der Lehrstuhl für Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München führen unter der Leitung von Prof. Dr. L. Kreienbrock und Prof. Dr. Dr. H.E. Wichmann wieder ein epidemiologisches Fortbildungsprogramm vom 1. bis 5. März 1999 durch. Das Programm setzt sich aus drei Kursen mit folgenden Themen zusammen:
Kurs 1: Deskriptive epidemiologische Methoden (Maßgrößen für Krankheitshäufigkeiten, Maßgrößen für die Assoziation zwischen Krankheiten und Risikofaktoren, statistische Grundbegriffe, schließende Statistik)
Kurs 2: Analytische epidemiologische Methoden (Typen epidemiologischer Studien, einfache Auswerteverfahren, Verzerrungskontrolle, Auswerteverfahren)
Kurs 3: Berufsepidemiologie (Ermittlung und Quantifizierung von beruflichen Expositionen, berufliche Krebsrisiken, methodische Besonderheiten in der Berufsepidemiologie, Epidemiologie im Betrieb, Nutzung von Registerdaten)
Ort: GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg/München
Gebühren: ein Kurs DM 500,--, zwei Kurse DM 950,--. Werden die Kosten nachweislich nicht vom Arbeitgeber getragen, beträgt die Gebühr für einen Kurs DM 300,--, für zwei Kurse DM 550,--.
Auskunft: Frau Martina Ullmann, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg; Tel.: (089) 31874562, Fax: (089) 31873365, e-mail: ullma@GSG.DE

■Tübingen 8.-19.3.1999
Technische Sterilisationsassistenten/-assitentinnen (V ZS 1). Fachspezifische Fortbildung: Teil 1.
Zielsetzung ist die Befähigung der Mitarbeiter/innen zur qualitätsgerechten Aufbreitung von Instrumenten und Geräten, dies insbesondere im Sinn der Qualitätssicherung nach dem Medizinproduktegesetz.
Auskunft : WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-5990, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.luni-tuebingen.de/wit

Berlin 21.-24.3.1999
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Auskunft: CPO HanserService GmbH, Schaumburgallee 12, D-14052 Berlin Tel.: 030/300 669-0, Fax: 030/305 73 91, e-mail: cpo@eccmid-berlin.de, http://www.eccmid-berlin-de

■Münster 22.-24.3.1999
Desinfektoren-Fortbildungslehrgang des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW
Auskunft: Frau Leifeld/Frau Nitsche, Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW, von-Stauffenberg-Str. 36, D-48151 Münster, Tel.: 0251/7793-234, -236

■ Tübingen 25.-26.3.1999
Mikroorganismen im Wasser Teil 1 (V2) -- Cryptosporidien und Giardien.
Zielgruppe: Wissenschaftler aus den Bereichen Umwelthygiene, Umweltschutz, umweltbezogener Mikrobiologie.
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-5990, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.luni-tuebingen.de/wit

April

Wiesbaden 10.-14.4.1999
105. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Auskunft: Frau S. Köhn, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Bettenhaus E5 R17, Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln, Tel.: 0221/478-3505, Fax: 0221/478-3105, e-mail: dgim99@biometrie.uni-koeln. de

Bad Kissingen 19.-23.4.1999
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte" nach den RKI-Richtlinien 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, D-97688 Bad Kissingen, Tel./Fax 0971/97565, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

Mai

Marrakech/Morocco 23.-28.5.1999
International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers
Themen: Cancers of Immunosuppresses Hosts / Comparative Retroviral Leukemogenesis / Comparative Retroviral Immunosuppression / Virology of HIV / Virology of Animal Retroviruses / Human T-Cell Leukemia Viruses / Human Herpes Viruses / Other Immunosuppressive and Oncogenic Viruses / Cytokines and Growth Factors / Gene Rearrangement and

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Leukemogenesis / Signal Transduction / Tumor Suppressor Genes / Pathogenesis of HIV Disease / Pathogenesis of Animal Retroviral Diseases / Therapies for AIDS-Related Opportunistic Infections / Gene Therapy / Molecular Epidemiology of HIV and HTLV / AIDS in Africa
Auskunft: Secretariat for the International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers, c/o Harvard AIDS Institute, 651 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA, Tel.: +1/617/432-4400, Fax: +1/617/432-4545, e-mail: khensle@hsph.harvard.edu web-site: www.hsph.harvard.edu/Organization/hai/home_pg.html

Juni

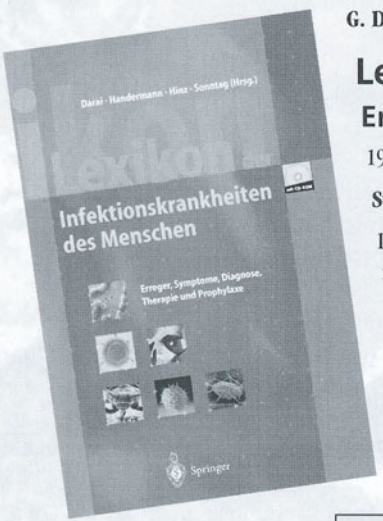
Essen 2.-6.6.1999
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470, Fax: 0234/509-3472, 3445, e-mail: n.brockmeyer@derma.de

Montréal/Qébec/Canada 6.-10.6.1999
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada, Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945, e-mail: info@eventsintl.com

Juli

Birmingham/GB 4.-7.7.1999
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK, Tel.: +44(0)1625 664000, Fax: +44(0)1625 664156, e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

Unentbehrlich für Ihre richtige und schnelle Diagnose!



G. Darai, M. Handermann, E. Hinz, H.-G. Sonntag, Universität Heidelberg (Hrsg.)

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen
Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe

1997. Etwa 550 S., mit CD-ROM. Geb. **DM 198,-**; öS 1445,40; sFr 173,- ISBN 3-540-61995-X

Systemanforderung : Windows, CD-ROM drive

Die derzeitige rasche Entwicklung in der Medizin und Mikrobiologie erfordert zwingend, ein konzeptionell neues Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen herauszugeben. Schwerpunkte dieses Lexikons sind die Beschreibung der Erreger, Krankheitsbilder, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapie und Prophylaxe der bakteriologischen, mykologischen, parasitologischen und virologischen Infektionskrankheiten, einschließlich der Infektionen durch unkonventionelle Erreger der sogenannten dritten Art.

Springer-Bücher erhalten Sie in jeder Buchhandlung.

- **Alphabetisches Suchsystem mit ca. 200 Infektionserreger**
- **Schneller Zugriff**
- **Zuverlässigere Diagnose**
- **Unentbehrlich für Ihre tägliche Praxis**

Springer

Preisänderungen vorbehalten • d&p.4102.MNT/V/2q

Springer-Verlag · Postfach 14 02 01 · D-14302 Berlin
Tel.: 030 / 82 787 - 0 · http://www.springer.de
Bücherservice Fax 0 30 / 82 787 - 3 01 · e-mail: orders@springer.de
Zeitschriftenservice Fax 0 30 / 82 787 - 4 48 · e-mail: subscriptions@springer.de

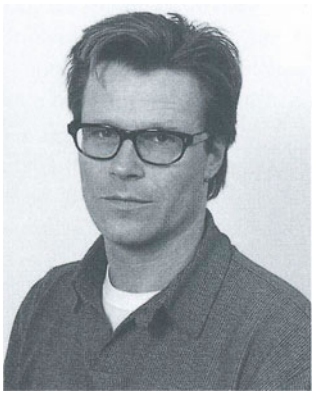
Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 185-186 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Ulrich Marcus • Robert Koch-Institut, Berlin

Rückbesinnung auf das Immunsystem

Theorien, Hypothesen und Hoffnungen auf der 6. Retroviruskonferenz*



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die in der ersten Februarwoche stattgefundene 6. Retroviruskonferenz in Chicago hat einmal mehr bestätigt, daß die AIDS-Forschung nach wie vor zu den dynamischsten biomedizinischen Forschungsfeldern zählt. Auf der 3. Retroviruskonferenz 1996 wurde als Ziel antiretroviraler Therapie erstmals die Unterdrückung der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze quantitativer PCR-Meßverfahren formuliert. 1997 auf der 4. Retroviruskonferenz drehte sich die Diskussion um die Möglichkeit einer Viruseradikation. 1998 wurde bereits klar, daß an eine völlige Viruseliminierung allein mittels antiretroviraler Medikamente angesichts langlebiger latenter Virusreservoirs nicht zu denken ist. Zu diesem Zeitpunkt war schon zu beobachten, daß der klinische und immunologische Nutzen der neuen Kombinationstherapien länger anhalten konnte als der eng definierte virologische Erfolg (= Viruslast unter der Nachweisgrenze).

Die Möglichkeiten und Grenzen für eine Wiederherstellung der Immunkompetenz durch die hochwirksamen antiretroviralen Kombinationstherapien war eines der wichtigsten Themen der diesjährigen Konferenz. Die Erfahrungen der vergangenen drei Jahre zeigen, daß die unter hochwirksamen Medikamentenkombinationen verlorengegangene Immunkompetenz in erstaunlichem Umfang wieder aufgebaut werden kann. Wirksame Therapieregime treiben die CD4-Zellzahlen nicht nur zahlenmäßig in die Höhe, auch die Funktion der Zellen scheint in erheblichem Umfang wiederherstellbar. Dies macht sich in einem deutlichen Rückgang opportunistischer Infektionen erkennbar und findet seinen deutlichsten Ausdruck darin, daß nicht nur Primär- sondern sogar Sekundärprophylaxen gegen Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii und Zytomegalieviren ohne allzu großes Risiko ausgesetzt werden können, wenn ein mehrere Monate anhaltender immunologischer Therapieerfolg (= deutlicher Anstieg der CD4-Zellzahl) erzielt wird. Auch die Immunantwort auf Neoantigene, z. B. Impfstoffe, erreicht qualitativ und quantitativ wieder normales Niveau. Ausgenommen von der Immunrekonstitution ist die Immunantwort auf HIV selbst.

Mittlerweile gibt es klare experimentelle Belege dafür, daß zytotoxische T-Zellen in erheblichem Umfang zur Kontrolle der Replikation von Immundefizienzviren beitragen. Um mindestens das hundert- bis tausendfache wird durch ihr Werk die Virusreplikation vermindert – und das über mehrere Jahre hinweg. Das Immunsystem leistet damit für die Kontrolle der HIV-Infektion noch immer mehr als die wirksamsten Medikamentenkombinationen. Das Paradoxe am Erfolg der medikamentösen Behandlungsstrategien ist, daß durch sie die Antigenkonzentration z. T. so stark reduziert wird, daß das Immunsystem gar nicht mehr ausreichend stimuliert wird. Die noch vorhandene zelluläre Immunität gegen HIV (in erster Linie HIV-spezifische zytotoxische T-Zellen) wird daher bei voll suppressiver antiretroviraler Therapie eher schwächer als stärker und eine nennenswerte HIV-spezifische T-Helferzellantwort kommt, trotz einer gewissen Erholung der Regenerationsfähigkeit

Dr. Ulrich Marcus,
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
Postfach 65 02 80, D-13302 Berlin

des Systems, nicht zustande. Wenn, wie es aussieht, eine Viruseradikation unerreichbar ist und als realistisches Ziel nur die langfristige Kontrolle eines chronisch persistierenden Erregers in Frage kommt, kann dafür aber auf die Hilfe des mächtigsten Verbündeten, des Immunsystems selbst, nicht verzichtet werden. Folgerichtig wird an eine Stärkung HIV-spezifischer Immunantworten durch Immunogene wie z. B. nackte DNS oder inaktivierte HIV-Partikel (Remune®) gedacht. Dadurch sollen zytotoxische Zellen und die für deren dauerhafte Wirksamkeit unerläßlichen HIV-spezifischen T-Helferzellantworten stimuliert werden. Eine ungelöste aber entscheidende Frage dabei ist, weshalb diese T-Helferzellantwort bei der überwiegenden Mehrzahl der Infizierten bei und im Anschluß an die Primärinfektion so rasch verloren geht. Anders gestellt lautet die Frage, wie es dem kleinen Anteil der nicht-progredienten Langzeitinfizierten gelingt, diese Zellen und ihre Funktion trotz nicht vollständig unterdrückter HIV-Replikation aufrecht zu erhalten.

Gemäß der Devise „Lebendimpstoffe sind die stärksten und wirksamsten Impfantigene" werden bei jetzt anlaufenden Pilotstudien die Möglichkeiten der Kombination antiretroviraler Substanzen nicht mehr vorrangig mit dem Ziel genutzt, die Virusreplikation dauerhaft und vollständig zu unterdrücken, sondern dafür, das Immunsystem kontrolliert und dosiert mit HIV zu konfrontieren. Dieser neue Therapieansatz ist noch von einer ganzen Reihe offener Fragen begleitet, so daß dringend davor gewarnt werden muß, eigenmächtig und vorschnell auf diesen neuen Zug zu springen. Nur wenn diese Versuche wohl durchdacht und gut kontrolliert durchgeführt werden, besteht die Chance, neue und weiterführende Erkenntnisse zu gewinnen.

Angesichts der Alternative, die in der weiteren Eskalation der medikamentösen Therapie mit Vier-, Fünf- und Sechsfachkombinationen besteht, wäre es eine hoffnungsvolle Aussicht, wenn es gelänge, das Immunsystem selbst gegen HIV „fit" zu machen. Dies scheint auch der einzige Weg, auf dem die AIDS-Therapieforschung die sich gefährlich ausweitende Kluft zwischen den therapeutischen Möglichkeiten der ersten Welt und dem therapeutischen Nihilismus in den Entwicklungsländern überbrücken könnte. Wenn es möglich sein sollte, bei HIV-Infizierten eine dauerhafte immunologische Kontrolle über den Erreger zu gewinnen, müßte dies auch die Chancen vergrößern, einen prophylaktischen Impfstoff zu entwickeln, welcher zumindest in der Lage sein sollte, eine Erkrankung zu verhindern oder weit hinauszuzögern.

Ihr

Ulrich Marcus

---

* Ein ausführlicherer und detaillierterer Bericht über die Konferenz wird voraussichtlich in der Mai-Ausgabe der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz erscheinen. Für besonders interessierte Leser sei noch auf die Internet-Webseite der Konferenz *http://www.retroconference.org* (Abstracts, Poster, Vorträge) sowie die ausführlichen täglichen Konferenzberichte von Medscape/Health Care Communications Group (*http://www.medscape.com, Conference summaries*) hingewiesen.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 187–195 © Springer-Verlag 1999

C. Poethko-Müller • Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Ecstasy

Neue pharmakologische und epidemiologische Erkenntnisse und deren praktische Bedeutung

Zusammenfassung

Ecstasy ist ein Sammelbegriff für verschiedene Methylendioxyamphetamine mit antriebssteigernder und halluzinogener Wirkung, die darüber hinaus eine sogenannte „entaktogene" Wirkung aufweisen. Der Begriff „entaktogen" wird als „im Inneren ein Gefühl erzeugen" oder „Herstellen einer inneren Berührung" übersetzt und charakterisiert die Wirkung psychoaktiver Stoffe, die unbewußte Gefühle und Erfahrungen wieder zugänglich machen und die Selbstreflexion fördern. Bei 3,4 Methylendioxymethamphetamin (MDMA) als Hauptvertreter dieser Gruppe steht diese entaktogene Wirkung im Vordergrund des erstrebten Rausches. Darüber hinaus erzeugt MDMA neben den auch vorhandenen antriebssteigernden und euphorisierenden Wirkungen ein Gefühl der großen Nähe zu anderen Menschen. Negative psychotrope Wirkungen können den akuten Rausch überdauern und werden vor allem in Form von depressiver Verstimmung und Angst erlebt.

Ecstasy ist keine neue Substanz. Neu ist jedoch das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der sich Ecstasy – gekoppelt an die Verbreitung der Techno-Party-Szene – weltweit durchgesetzt hat.

Epidemiologische Untersuchungen der letzten zwei Jahre vermitteln Einblicke, die über die eindrücklichen Steigerungsraten der Bundeskriminalstatistiken (Sicherstellungsmengen; Anteil an den erstauffälligen Konsumenten) hinausgehen. Die aus Repräsentativerhebungen und Erhebungen in der Technoszene ermittelte Lebenszeitprävalenz für Ecstasy bestätigen den intensiven Gebrauch vor allem in dieser Szene als sog. „Freizeitdroge". Darüber hinaus zeichnet sich jedoch die Existenz einer Konsumentengruppe mit exzessiven Gebrauchsmustern und psychischer Abhängigkeit ab. Für diese Gruppe wird ein erhebliches Risiko hinsichtlich medizinischer oder psychiatrischer Komplikationen angenommen. Diese Komplikationen lassen sich auf zentrale und periphere serotonerge Wirkungen von Ecstasy zurückführen bzw. durch die neurotoxischen Wirkungen von Ecstasy erklären. Die Quote psychisch abhängiger Ecstasy-Konsumenten ist überraschend hoch. Die möglichen neurotoxischen Wirkungen sind eventuell irreversibel. Die Risiken und die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ecstasy zeigen die Notwendigkeit geeigneter primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen, die durch das herkömmliche Drogenhelfersystem bislang nur unzureichend geleistet werden konnten.

Historische Entwicklung

3,4 Methylendioxymetamphetamin (MDMA) als Hauptvertreter einer Gruppe von Methylendioxyamphetaminen, die als Ecstasy bezeichnet werden, ist keine neue Substanz. Die molekulare Struktur von MDMA ähnelt sehr der seiner Muttersubstanz Methylendioxyamphetamin (MDA). Ähnliche Strukturen finden sich als Safrol oder Myristicin auch in Muskatnuß, Dill, Krokussen und Petersilie [1–3].

Die erste Synthese von MDMA erfolgte vor genau 100 Jahren durch den deutschen Chemiker Haber im Rahmen seiner Doktoralthese [4]. 1912 meldete die Firma Merck, Darmstadt, die synthetische Herstellung von MDMA als Patent an. Zu einem Verkauf der wahrscheinlich als Appetitzügler entwickelten Substanz kam es jedoch wegen eigenartiger psychogener Nebenwirkungen nicht [4–6]. In den fünfziger Jahren war MDMA Gegenstand von toxikologischen Untersuchungen am Tier durch das US-amerikanische Militär, das auf der Suche nach einer sogenannten Wahrheitsdroge war [7, 8]. Pläne, MDMA auch am Menschen zu untersuchen, wurden fallengelassen, nachdem es 1953 im Rahmen der Untersuchung des Strukturanalogons und Metaboliten von MDMA, dem Methylendioxyamphetamin (MDA), am Menschen zu einem Todesfall gekommen war [9, 10].

1965 begann die eigentlichen Karriere von MDMA als psychotrope Droge. Der amerikanische Chemiker Shulgin von der Firma Dow Chemicals resynthetisierte MDMA auf seiner Suche nach psychedelisch wirkenden Drogen [11, 12]. Nach anfänglichen Selbstversuchen fand MDMA Eingang in die Psy-

Dr. Christina Poethko-Müller
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10–11, D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 187–195 © Springer-Verlag 1999
C. Poethko-Müller

Pharmacology and Epidemiology of Ecstasy

Summary

The term „Ecstasy" includes a group of different methylenedioxyamphetamines which produce hallucinogenic activity, stimulation and the so-called ëentactogenic' effects. – „Entactogen" is usually translated as „producing a touching within" or „creating an internal contact" and refers to the special psychotropic effect of this substances. Entactogens have been reported to make users aware of previously unconscious feelings and experiences. The „entactogenic" effect is the most typical of the psychedelic effects n 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA). MDMA induces euphoria and acts stimulating, but the most common effect of MDMA is a heightened sense of „closeness" with other people. The negative effects, especially depression and a general sense of anxiety, may endure after the acute phase of ecstasy. Ecstasy is not a novel substance. However, the rapid spread connected with the arising techno-scene and the increasing prevalence of ecstasy-use world-wide is unprecedented.
Epidemiological research of the last two years provides insights going further than just showing increasing numbers in the criminal statistics (e.g. ecstasy seizures; number of ecstasy users who became conspicuous the first time). According to surveys the lifetime prevalence of ecstasy is highest in the context of the techno culture, where ecstasy is mainly taken as a recreational drug. However, there seems to be a consumer group who exhibit extreme patterns of use and a high degree of psychic dependency. These consumers may be jeopardised by medical and psychiatric complications. The complications are due to the central and peripheral serotonergic effects of ecstasy. There are also neurotoxic side effects of ecstasy clearly proven in animal models and recently, for the first time, also shown in humans.
The rate of psychic dependency is surprisingly high. Possible neurotoxic effects may be irreversible. In the face of the risks and the rapid spread of ecstasy suitable primary and secondary prevention is needed. Until now this has not been accomplished by the established structures.

chotherapeutenszene möglicherweise als Ersatz für LSD, dessen legaler Gebrauch in den siebziger Jahren beendet wurde [7, 13–15].

„Erste Berichte über Ecstasy als Straßendroge stammen aus San Francisco in den späten sechziger Jahren. Seit Ende der achtziger Jahre ist die Ausbreitung von Ecstasy eng an das Jugendphänomen der Rave oder House Music gekoppelt."

Erste Berichte über Ecstasy als Straßendroge stammen aus San Francisco in den späten sechziger Jahren [16]. Der Gebrauch von MDMA im Sinne einer Freizeitdroge verstärkt sich in den USA mit der öffentlichen Berichterstattung über die Diskussion um die Unterstellung von MDMA unter das amerikanische Betäubungsmittelgesetz [17]. Auf den Protest vor allem von amerikanischen Psychotherapeuten setzt die Drug Enforcement Administration (DEA) drei Anhörungen fest. Am 1.7.1985 – schon vor der ersten Anhörung – wird MDMA jedoch über eine Notfallverordnung in den Schedule I des amerikanischen Betäubungsmittelgesetzes aufgenommen [18]. Auf Vorschlag der USA wurde 1986 MDMA von den Vereinten Nationen dem Anhang I des Übereinkommens über psychotrope Substanzen von 1971 unterstellt. Damit ergab sich für die Bundesrepublik Deutschland die Verpflichtung, MDMA in gleicher Weise als Suchtstoff zu kontrollieren. Dieser Verpflichtung ist die Bundesregierung durch die Einstufung von MDMA in die Anlage 1 des Betäubungsmittelgesetzes nachgekommen. Diese Einstufung entspricht juristisch dem Schedule I im US-amerikanischen Betäubungsmittelrecht.

Andere Methylendioxyamphetamine wie Methylendioxyamphetamin (MDA) und N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butylamin (MBDB) wurden 1991 bzw. 1996 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Im Gegensatz zu MDMA wurden diese Derivate gezielt synthetisiert, um unter Umgehung der betäubungsmittelrechtlichen Bestimmungen gleiche oder ähnliche psychotrope Wirkungen wie mit der Muttersubstanz zu erhalten und entsprechen damit dem klassischen Verständnis von Designerdrogen nach Dr. Gary Henderson [zit. nach 11].

Nachdem Ecstasy in den achtziger Jahren von Baghwananhängern als Droge genutzt wurde, ist seit Ende der achtziger Jahre die Ausbreitung von Ecstasy eng an das Jugendphänomen der Rave oder House Music gekoppelt. In England ist MDMA schon seit 1971 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt [11, 19], und ein „Entertainment Act" von 1990 soll der Verbreitung von Partykultur und Partydrogen entgegenwirken. Dessenungeachtet gewinnt das Jugendphänomen der Rave- oder Technokultur in Europa rasch an Bedeutung. Vermutlich auf 1987 datiert die Entstehung der Technobewegung mit den langdauernden Tanzparties und dem verbreitetem Konsum von Haschisch, LSD und Ecstasy [11:24ff]. Die Intensivierung der mit dieser schnellen, rhythmischen Musik erzeugten Gefühle durch Ecstasy sowie die stimulierende Wirkung von Ecstasy, die Tanzmarathons ermöglicht, gelten als wesentliche Gründe für den großen Erfolg gerade dieser Substanz.

Pharmakologie von MDMA

MDMA ist eine synthetische Droge und gehört zu den Halluzinogenen 1.Ordnung, d.h. MDMA erzeugt Veränderungen der Wahrnehmung, ohne bewußtseinstrübend zu wirken (Abb. 1) [11, 20, 21]. MDMA gehört wie auch die körpereigenen Stoffe Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin zur Gruppe der Phenylethylamine. Der Chemiker Nichols beschrieb MDMA und einige andere Methylendioxyamphetamine aufgrund ihrer besonderen Wirkung als Entaktogene [22]. Der Name Entaktogen setzt sich aus den griechischen Silben „en" für „innerlich"; „gen" für „verursachen" und der lateinischen Silbe „tactus" für Berührung, Gefühl oder aber auch „tactus" für sich bewegen, versenken zusammen und stehen je nach Übersetzer für „Herstellen einer inneren Berührung", oder „im Inneren ein Gefühl erzeugend" [23, 24]. Bei akuter Verabreichung dieser Verbindungen an Tieren

steigen sowohl Dopamin als auch Serotonin besonders in Gehirnregionen, die mit Belohnung und Bestärkung verbunden sind, wie z.B. im Nucleus Accumbens [25–27]. Die einzelnen Substanzen dieser Gruppe unterscheiden sich durch ihre halluzinogene, antriebssteigernde bzw. entaktogene Potenz (Tabelle 1). Bei MDMA stehen der ausgeprägt entaktogenen und stark antriebssteigernden Wirkung eine schwach ausgeprägte halluzinogene Wirkung gegenüber.

Tabelle 1
Entaktogene

MDA ED* 80–150 mg WD** 6–10 h	weniger halluzinogen als LSD, jedoch stärker als MDMA geringere entaktogene Wirkung
MDMA ED 80–150 mg WD 4–6 h	gefühlsverstärkende/-erzeugende entaktogene Hauptwirkung deutlich antriebssteigernd schwache halluzinogene Wirkung
MDEA (MDE, EVE) ED 100–200 mg WD 2–4 h	schwächer halluzinogen und stärker entaktogen als MDMA geringere kommunikative Qualität als MDMA; geringer antriebssteigernd
MBDB ED 100–150 mg WD 3–5 h	stärker entaktogen als MDMA kaum antriebssteigernd

**ED: Einzeldosis **WD: Wirkdauer*

Wie wirkt Ecstasy?

Psychotrope Wirkung

Die psychotrope Wirkung von 80 bis 150 mg Ecstasy setzt nach 20 bis 60 Minuten ein und beginnt nach ca. zwei Stunden langsam abzuklingen. In der Regel überdauern die sympathomimetischen Wirkungen die psychotropen Effekte [12, 28]. Der Rausch führt zu einer allgemeinen Stimulierung und Euphorisierung mit dem intensiven Gefühl von Nähe zu anderen Menschen [15, 29–33]. Kommunikationsbereitschaft und Kommunikationsbedürfnisse sind gesteigert. Die Unterscheidungsfähigkeit zwischen der eigenen Person und der Umwelt ist herabgesetzt. Einige Konsumenten haben ekstatisch-mystische Verschmelzungserlebnisse. Über eine Zunahme der Introspektionsfähigkeit und eine Steigerung von Selbstwertgefühl sowie Selbstbewußtsein wird berichtet [15, 29].

Ecstasy erzeugt kaum halluzinogene Effekte, jedoch treten häufig Wahrnehmungsveränderungen wie verschwommenes Sehen, Nachbilder und Geräuschempfindlichkeit auf [29–32].

„Der Ecstasy-Rausch führt zu einer allgemeinen Stimulierung und Euphorisierung mit dem intensiven Gefühl der Nähe zu anderen Menschen."

Abb. ▼ **Einordnung von MDMA in die Gruppe der Halluzinogene**

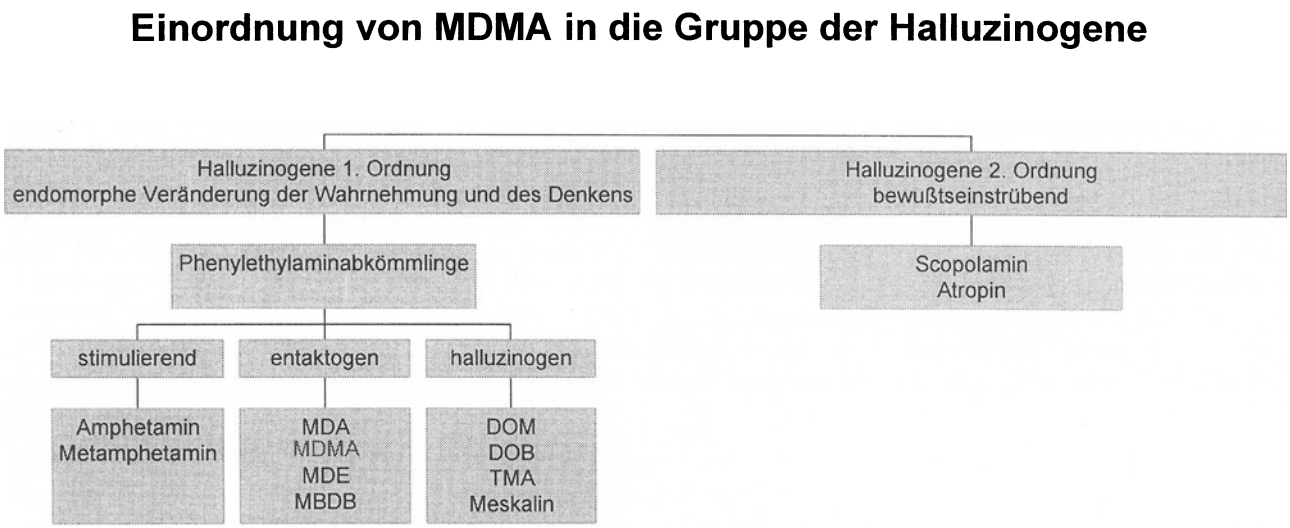


Tabelle 2
Psychiatrische Komplikationen nach [33]

Akutsyndrome
- Panikstörungen
- Delirante Zustandsbilder mit Desorientierung

Intoxikationspsychosen
- Beziehungs- und Verfolgungswahn
- akustische und optische Halluzinationen

Anhaltende Folgeerkrankungen
- Atypische und paranoide Psychosen
- Depressives und Depersonalisations-Syndrom

„Flashbacks"
- Wahn- und Psychosephänomene

Die negativen psychotropen Effekte überdauern den akuten Rausch oft über Tage [34, 35], dabei stehen depressive Verstimmungen und Angstzustände im Vordergrund der Beschwerdebilder, es wird jedoch auch von Konzentrationsstörungen, Erschöpfungszuständen, Appetitverlust und einer Abnahme des Schlafbedürfnisses berichtet [13, 29–35].

Somatische Wirkung

Die somatischen Wirkungen von Ecstasy sind auf dessen serotonerge und sympathomimetische Potenz zurückzuführen. Nach der Einnahme von Ecstasy kommt es zu einem Anstieg der Herzrate und des Blutdrucks, zu Pupillenerweiterungen, Schwitzen, Übelkeit, Mundtrockenheit und einer Beschleunigung der Atmung. In dieser akuten Phase werden von den Konsumenten sehr häufig Kieferklemme und Zähneknirschen als unangenehme Nebenwirkungen angegeben. Die Symptome Kieferklemme, Zähneknirschen und Übelkeit können über die akute Phase hinaus andauern und mit psychophysischer Erschöpfbarkeit, arterieller Hypotension und Muskelschmerzen verbunden sein [13, 15, 29–33].

Komplikationen

Internistische Komplikationen

Bei den beschriebenen Todesfällen traten gehäuft Hyperthermie, Rhabdomyolyse und disseminierte intravasale Koagulation gleichzeitig auf [33]. Als Bedingungsfaktoren werden die Überhitzung des Körpers durch den dosisunabhängigen Eingriff in das Temperaturregulationszentrum des Körpers und die körperliche Überaktivität verbunden mit Flüssigkeitsverlust und Energieverlust ohne ausreichende Kompensation angesehen. Nach Ecstasy-Einnahme sind darüber hinaus als schwerwiegende Komplikationen akutes Nierenversagen, nichtinfektiöse Hepatitiden, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod, aber auch intrakranielle Blutungen aufgetreten [19, 36–43].

Eine direkte Abhängigkeit der Schwere der Komplikation von der eingenommenen MDMA-Menge läßt sich nicht erkennen. Im Blutplasma von Patienten mit tödlichem Ausgang der Komplikation wurden MDMA-Konzentrationen von 0,11 bis 1,26 mg/l nachgewiesen [19, 33, 43–46].

Psychiatrische Komplikationen

Zwischen 1986 und 1994 wurden etwa 50 psychiatrische Komplikationen (Tabelle 2) veröffentlicht und ausgewertet [33]. Systematische Untersuchungen über die Inzidenz dieser Komplikationen gibt es noch nicht. Im Gegensatz zu den medizinischen Komplikationen scheint jedoch hier die kumulative MDMA-Gesamtdosis ein wichtiger Einflußfaktor zu sein: Die Mehrzahl der Betroffenen hatte insgesamt bereits 40 bis 50 Tabletten îEcstasy" in ihrem Leben eingenommen. Zudem scheint eine vorbestehende Vulnerabilität eine Rolle zu spielen und MDMA im Sinne eines Triggers zu wirken [33]. Ungeklärt ist die Bedeutung eines gleichzeitigen Gebrauchs anderer psychotroper Substanzen.

Therapie der MDMA-Intoxikation

Die MDMA-Intoxikation wird symptomatisch behandelt [47–49]. Kontinuierliche Blutdruckmessung, die Ableitung eines EKG, Pulsoxymetrie sowie regelmäßiges Auskultieren der Lungen und das Legen eines intravenösen Zugangs gehören zum obligatorischen Monitoring eines Intoxikierten [47]. Als therapeutische Erstmaßnahme erfolgt die Auffüllung des Kreislaufs mit Elektrolyt- oder Glukoselösungen [48]. Agitationen, Halluzinationen, Panikattacken und Angst werden mit der titrierten intravenösen Gabe von Benzodiazepinen behandelt, massive Psychosen indizieren intravenöse Haloperidolgabe. Dabei muß beachtet werden, daß die Wirkung von Benzodiazepinen durch Ecstasy verstärkt wird [50] und es durch Haloperidol zu einer Verschleierung des Beschwerdebildes kommen kann [51]. Zerebrale Krampfanfälle erfordern die Gabe von Diazepam, Midazolam, Thiopental oder Phenytoin [48].

Hyperpyrexie wird durch äußere physikalische Kühlung und durch kalte Infusionen behandelt [47, 48]. Beim Auftreten eines Hyperthermie-Syndroms wird von einigen Autoren eine Dantrolene-Gabe empfohlen [19, 52]. Dantrolene greift am sarkoplasmatischen Retikulum der Muskelzelle an und verhindert die ungehinderte Freisetzung von Kalzium. Angesichts der zentralen Ursache der durch Ecstasy induzierten Hyperthermie ist die Sinnhaftigkeit einer Dantrolenetherapie zwar umstritten, jedoch gilt die Dantrolenetherapie als plausibel wegen des günstigen Einflusses auf eine Rhabdomyolyse [52–56]. Eine Tachykardie wird mit gut steuerbaren Betablockern, hypertensive Zustände mit Urapidil oder Clonidin behandelt [47, 48]. Bei Hypotonie werden kolloidale Lösungen, Dopamin oder Noradrenalin eingesetzt [48, 50]. Das Auftreten von respiratorischer Insuffizienz erfordert die Gabe von Sauerstoff, bei schwerer Atem-insuffizienz muß intubiert und beatmet werden [50].

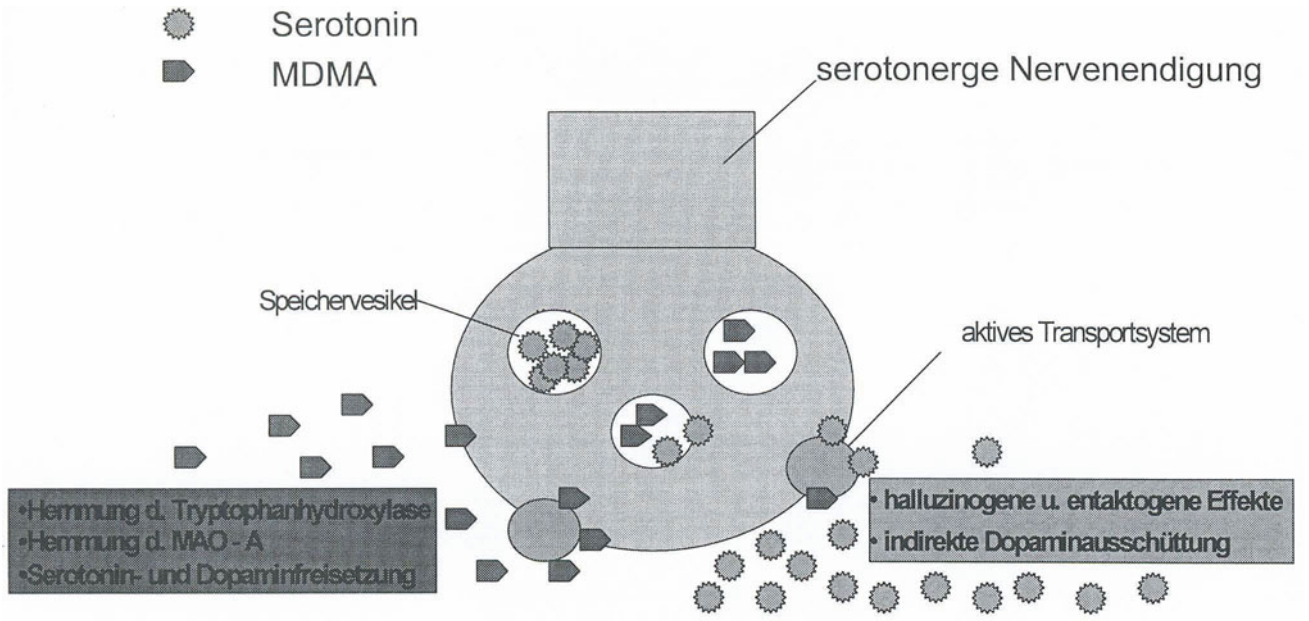


Abb. 2 ▲ **Wirkungsmechanismus von MDMA**

Neurotoxizität

Die psychogene Wirkung von MDMA wird hauptsächlich durch Wirkungen am serotonergen – aber auch dopaminergen – Neurotransmittersystem vermittelt (Abb. 2). Versuche an Ratten haben gezeigt, daß MDMA Serotonin direkt aus den Speichervesikeln freisetzt [57]. Dieses Serotonin wird über den aktiven Serotonin-Transport in den präsynaptischen Spalt transportiert [58–61] und kann dort wegen der hemmenden Wirkung von MDMA auf die Monoaminooxidase A nur langsam abgebaut werden [62].

Die massive Serotoninausschüttung verstärkt die harmonisierende und stabilisierende Wirkung von Serotonin auf die kortikale Informationsverarbeitung. Das wird erlebt als plötzlicher Anstieg des Harmonieempfindens (Liebe, Glück, Frieden, Verbundenheit) [63, 64]. Die Wiederaufnahme von Serotonin in die Nervenendigung und das Wiederauffüllen der Serotoninspeicher ist zum einen erschwert durch die Hemmung des Serotoninsyntheseenzyms Tryptophanhydroxylase und den – langfristigen – Rückgang der Serotonintransporterdichte [65, 66] und zum anderen dadurch, daß MDMA als Substrat um das Serotonintransportsystem konkurriert [67]. Die massive Serotoninausschüttung führt nicht nur zu halluzinogenen und entaktogenen Effekten, sondern über die Aktivierung von Serotonin-Rezeptoren auch zu einer Ausschüttung von Dopamin [68, 69]. Dieses direkt [70, 71] und indirekt freigesetzte Dopamin spielt in der am häufigsten vertretenen Hypothese um den Mechanismus der neurotoxischen Wirkung von MDMA eine wesentliche Rolle [72–74].

Entsprechend dieser Hypothese (Abb. 3) wird Dopamin über die energieverbrauchenden Serotonintransportsysteme in die serotonerge Nervenendigung aufgenommen und führt dort bei der Metabolisierung über die Bildung von freien Radikalen zu oxidativen Schäden [69, 75, 76]. Intrazelluäre Repair- und Schutzmechanismen versagen vor allem wegen des Energiedefizits, das durch die andauernd aktivierten energieverbrauchenden Transportsysteme entsteht [60]. Zudem ist die Fähigkeit der serotonergen Präsynapsen zur ATP-Produktion durch amphetamininduzierte, energieverbrauchende periphere Reaktionen wie Hyperthermie und Hyperaktivität zusätzlich reduziert [67, 77, 78]. Die energetische Erschöpfung der serotoninhaltigen Nervenendigungen gefährdet alle energieerfordernden endogenen Mechanismen, die beteiligt sind an: Regulation des transmembranen Ionenaustauschs, Ca-Homöostase, Prävention von oxidativ induzierten Schädigungen; Detoxifikation und Reparaturmechanismen. Es kommt zur Degeneration der serotonergen Nervenendigungen. Andere Hypothesen gehen von neurotoxischen Metaboliten des MDMA aus [79–81] oder postulieren exzitatorische Aminosäuren, die an der Vermittlung der neurotoxischen Wirkung beteiligt sein sollen [82, 83].

Beim Menschen deuten das Auftreten von Panikattacken, Depressionen, Psychosen und Flashbacks Tage oder auch Monate nach der MDMA-Einnahme auf Schäden am serotonergen ystem hin. Kürzlich veröffentlichte PET-Untersuchungsergebnisse bestätigen den Verdacht auf strukturelle Schäden am serotonergen Transportsystem.

Die Neurotoxizität von MDMA ist bei Ratten [79, 84] und nichtmenschlichen Primaten nachgewiesen [85–87]. Serotonerge Schäden durch MDMA treten dosisabhängig auf [79, 86], nichtmenschliche Primaten reagieren empfindlicher auf MDMA als Ratten: bereits 1/10 der bei Ratten toxischen Dosen führt zur Degeneration der serotonergen Ner-

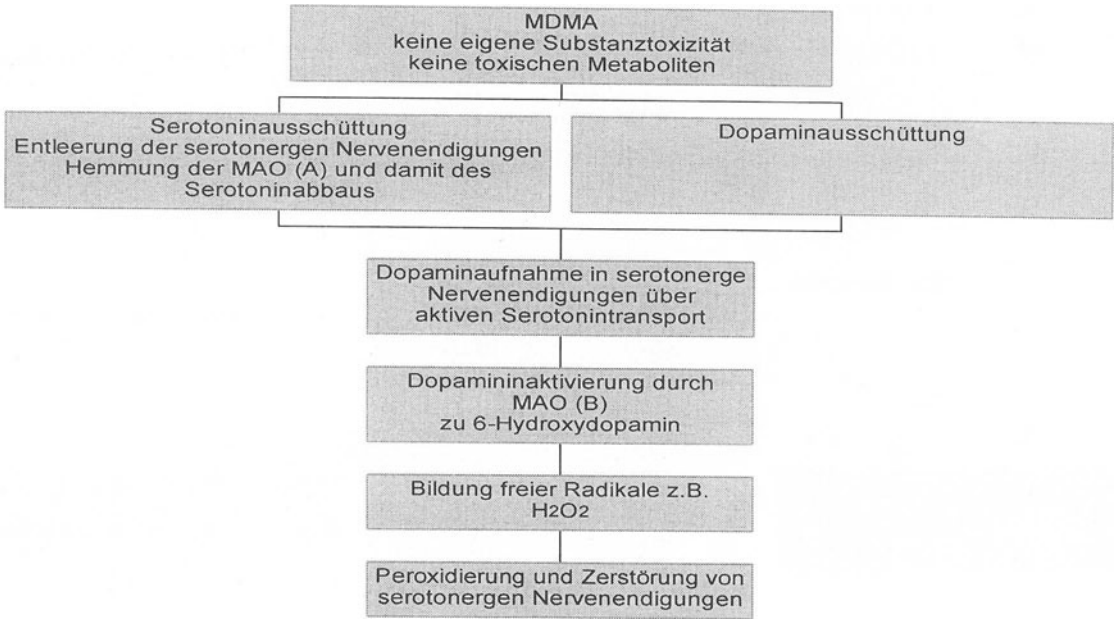


Abb. 3 ▲ **Neurotoxizität von MDMA (nach Nichols)**

venendigungen [88]. Mit der oralen Gabe von 5 mg MDMA/kg Körpergewicht werden beim Affen bereits mit MDMA-Dosen Nervenzelldegenerationen gesehen, die den üblicherweise von Ecstasy-Konsumenten eingenommenen Mengen recht nahe kommen [89].

„Beim Menschen deuten Panikattacken, Depressionen, Psychosen und Flashbacks nach der MDMA-Einnahme auf Schäden am serotonergen System hin."

Beim Menschen deuten das Auftreten von Panikattacken, Depressionen, Psychosen und Flashbacks Tage oder auch Monate nach der MDMA-Einnahme auf ähnliche Schäden am serotonergen System hin [90–95]. Das Auftreten dieser psychopathologischen Persönlichkeitszüge wird erklärt durch den Wegfall der modulierenden Eigenschaften des Serotoninsystems, wodurch bis dato kompensierte Persönlichkeitszüge manifest werden. Diese klinischen Hinweise werden gestützt durch Erhebungen über eine Erniedrigung der Gesamtschlafzeit und besonders des Non-REM-Schlafanteils sowie Messungen, die bei MDMA-Konsumenten um 25% erniedrigte Konzentrationen des Hauptmetaboliten von Serotonin, der Hydroxyindolessigsäure [96], sowie eine Abflachung der Prolaktinantwort auf Tryptophangabe zeigen [35]. Einen direkten Nachweis der Schädigung von Strukturen des serotonergen Systems durch MDMA sollen positronenemissionstomograpische Untersuchungen (PET) erbringen [97]. Kürzlich veröffentlichte PET-Untersuchungsergebnisse bestätigen den Verdacht, daß bei Ecstasy-Konsumenten strukturelle Schäden am serotonergen Transportsystem auftreten können [98].

Epidemiologie

Die Zahlen des Bundeskriminalamtes [99] zeigen einen raschen Anstieg der erstauffälligen Konsumenten im Zusammenhang mit Ecstasy auf Werte wie für Amphetamin und Kokain. Nachdem 1987 die ersten Sicherstellungen von Ecstasy erfolgten, stiegen die sichergestellten Mengen exponentiell an und stabilisierten sich erstmals 1997 auf hohem Niveau. Der Herkunftsort dieser synthetischen Droge liegt zu 80% in den Niederlanden, kleinere Anteile stammen aus Polen. Aus Repräsentativbefragungen weiß man von einer Lebenszeitprävalenz für Ecstasy-Konsum, die abhängig ist vom Alter der befragten Personen. So hatten bei der schriftlichen Repräsentativbefragung BUND 1995 in den alten Bundesländern 1,6% der 18- bis 59jährigen Befragten Erfahrung mit Ecstasy. Wird der Kreis der Befragten auf 18- bis 24jährige junge Erwachsene eingeengt, steigt dieser Prozentsatz auf 5,7 bis 6,9% [100]. Diese Zahlen stehen in Übereinstimmung mit Erhebungen der BZgA, die 1994 in ihrer Wiederholungsbefragung zur Drogenaffinität Jugendlicher einen Anstieg der Probierbereitschaft für Ecstasy von 2% auf 5% festgestellt hat [101]. Neben den Daten des Bundeskriminalamtes und Repräsentativbefragungen gehen bis jetzt vier größere epidemiologische Studien über die reine Beschreibung von Prävalenzen hinaus und untersuchen die Strukur und die Konsummuster der Ecstasy-Konsumenten [102–105].

„Der Altersgipfel beim Erstkonsum von Ecstasy liegt bei 16 bis 18 Jahren. 75% der befragten Ecstasy-Konsumenten fühlen sich der Technoszene zugehörig und nehmen Ecstasy vorrangig auf Raves und in Diskotheken ein."

Die Untersuchungen zeigen, daß Konsumenten vor dem Erstkonsum von Ecstasy zu über 90% bereits Erfahrungen mit Alkohol und Cannabis haben und zu über 80% Zigaretten rauchen. Immerhin etwa 40% der Ecstasy-Erstkonsumenten haben Erfahrungen mit anderen Amphetaminen, Halluzinogenen oder Kokain [68, 102], Ecstasy ist demnach keine „Einstiegsdroge". Der Altersgipfel beim Erstkonsum von Ecstasy liegt bei 16 bis 18 Jahren [102]. 75% der befragten Ecstasy-Konsumenten fühlen sich der Technoszene zugehörig und nehmen Ecstasy vorrangig auf Raves und in Diskotheken ein [102]. Subjektiv wird das Suchtpotential von über 40% der Ecstasy-Konsumenten als hoch eingeschätzt. Untersuchungen unter Anwendung der Kriterien des internationalen Diagnose-Klassifikationssystems ICD 10 konnten als wesentliche Risikofaktoren für die Diagnose „Abhängigkeit" die bisherige Konsummenge und die Konsumintensität ausmachen. So sind 17,5% der Konsumenten, die insgesamt weniger als zehn Konsumeinheiten Ecstasy eingenommen haben, als abhängig anzusehen, während in der Gruppe der Konsumenten, die bereits mehr als zehn Konsumeinheiten Ecstasy eingenommen haben, fast 70% als abhängig einzustufen sind [102]. Das Gebrauchsmuster der größten Gruppe der Ecstasy-Konsumenten ist wie erwartet durch eine zyklische Anwendung geprägt.

„Ecstasy wird im Sinne einer Freizeitdroge vor allem an den Wochenenden genommen."

Eine Untergruppe von bis zu 20% der Ecstasy-Konsumenten weist jedoch exzessive Gebrauchsmuster mit fast täglichem oder täglichem Gebrauch auf [102–105]. Für diese Gruppe wird neben der Suchtgefahr des Ecstasykonsums mit allen Konsequenzen ein weiteres Risiko in den potentiellen psychiatrischen Komplikationen gesehen [106]. Vorkommenshäufigkeit und Prädispositionen von psychiatrischen Komplikationen sowie organische Folgewirkungen des Ecstasy-Konsums werden in einer derzeit laufenden Studie von Thomasius in Hamburg an 100 MDMA Konsumenten gegen eine Kontrollgruppe geprüft [97].

Prävention

Die epidemiologischen Untersuchungen und Projekte der Primär- und Sekundärprävention lassen auf eine gute Erreichbarkeit der Ecstasykonsumenten über eine akzeptierende Arbeit schließen [102, 104, 107]. Kompetenzorientierte, auf Risikominimierung ausgerichtete, szenenahe Arbeit mit „peer to peer" und geschlechtsspezifischen Projekten wird als sinnvolle Sekundärprävention angesehen. Bislang hat sich die herkömmliche Drogenhilfe hauptsächlich auf die Betreuung und Behandlung von Opiatabhängigen konzentriert. Von dieser Zielgruppe grenzen sich die typischen Ecstasy-Konsumenten entschieden ab. Bestehende Drogenberatungsstellen werden nicht genutzt und herkömmlichen Drogenberatern fällt es schwer, Zugang zu der vor allem aus der Technoszene stammenden Konsumentenschicht zu bekommen. Von seiten der Ecstasykonsumenten besteht jedoch ein Bedarf nach Beratung, die zielgruppenorientiert und frühzeitig einsetzen sollte.

Literatur

1. Eisner B (1989) **Extasy: The MDMA Story.** Ronin Publishing Inc., Berkley
2. Schmidt-Semisch H (1996) **Ecstasy und Designer-Drogen.** Wiener Zeitschrift für Suchtforschung 19: 3–16
3. Shulgin AT, Sargent T, Naranjo C (1967) **The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and of several related phenylisopropylamines.** In: Efron D (ed) Ethnological Search for Psychoactive Drugs, US Government Printing Office, Washington DC, pp 202–214
4. Fromberg E (1992) **Designer-Drogen und ihre Herausforderung für Beratung und Therapie.** In: Designer Drogen (Tagungsbericht) Forum Sucht. Landschaftsverband Westfalen Lippe, S 25–35
5. Patentschrift des kaiserlichen Patentamtes Nr. 274350 Klasse 12p. Gruppe 32/10 (patentiert ab 24.12.1912, ausgegeben 16.5.1914)
6. Seymour RB (1986) **MDMA.** Haight Asbury Publications, San Francisco
7. Sahihi A (1998) **Designer-Drogen. Die neue Gefahr.** Beltz Verlag, Weinheim
8. Hess P (1992) **Zur Pharmakologie von MDMA.** In: Weigle C, Rippchen W (Hrsg) Piepers Medienexperimente. Löhrbach Verlag
9. Marks J (1979) **The search for the îManchurian candidate".** Dell, New York
10. Lee MA, Shlain B (1985) **Acid dreams: the CIA, LSD and the sixties rebellion.** Grove Weidenfld, New York
11. Saunders N (1994) **Ecstasy.** Verlag Ricco Bilder, Zürich
12. Shulgin AT, Nichols DE (1978) **Characterization of three new psychotomimetics.** In: Stillman R, Willete R (eds) The Psychopharmacology of Halluzinogens. Pergamon Press, New York, pp 74–83
13. Downing J (1986) **The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers.** Journal of Psychoactive Drugs 18: 335–340
14. Greer G, Strassman RJ (1985) **Information on Ecstasy.** American Journal of Psychiatry 142: 1391
15. Greer G, Tolbert P (1986) **Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting.** Journal of Psychoactive Drugs 18: 319–327
16. Meyers F, Rose A, Smith D (1967–1968) **Incidents involving the Haight-Ashbury population and some uncommonly used drugs.** Journal of Psychedelic Drugs 1: 140–146
17. Peroutka SJ (1987) **Incidence of recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, iEcstasy") on an undergraduate campus.** New England Journal of Medicine 317: 1542–1543
18. Lawn JC (1986) **Schedules of controlled substance; scheduling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) into Schedule I of the Controlled Substance Act.** Federal Register 51: 36552–36560
19. Henry JA, Jeffreys S, Dawlling S (1992) **Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine (iecstasy").** Lancet 340: 384–387
20. Hermle LE, Gouzoulis M, Undtzer M (1994) **Rauschdrogen in der psychiatrischen Forschung.** Ectracta Psychiatrica 7/8: 16–20
21. Kuhlmann T (1996) **Ecstasy, eine Designerdroge der Technoszene.** Psychiatrische Praxis 23: 266–269
22. Nichols DE (1986) **Differences between the mechanism of Action of MDMA, MDMB and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Class: Entactogens.** Journal of Psychoactive Drugs 18: 305–313
23. Thomasius R (1997a) **îEcstasy"-Rauschwirkungen, Komplikationen, Risikoträger.** Sucht-Sonderheft, S 18–25
24. Kovar KA, Rösch C, Rupp A, Hermle L (1990) **Synthetische Suchtstoffe der 2.Generation (sog. Designer Drugs).** 1. Mitt.: Amphetamine und andere Arylalkanamine. Pharmazie in unserer Zeit 19: 99–107
25. Callaway CW, Geyer MA (1991b) **Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the nucleus accumbens of rat.** European Journal of Pharmacology 214: 45–51
26. Gold LH, Hubner CB, Koob GF (1989) **A role for the mesolimbic dopamine system in the psychostimulant actions of MDMA.** Psychopharmacology 99: 40–47

27. Gray JA (1991) **The neuropsychology of temperament.** In: Strelau J, Angleitner A (eds) Explorations in temperament. Plenum Press, New York
28. Beck J, Morgan PA (1986) **Designer Drug Confusion: a focus on MDMA.** Journal of Drug Education 16: 287–302
29. Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN (1992) **Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use.** Journal of Nervous and Mental Disease 180: 345–352
30. Peroutka SJ, Newman H, Harris H (1988) **Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users.** Neuropharmacology 1: 273–277
31. Siegel RK (1986) **MDMA: Nonmedical use and intoxication.** Journal of Psychoactive Drugs 18: 349–354
32. Solowij N, HallW, Lee N (1992) **Recreational MDMA use in Sydney: A profile of iEcstasy" users and their experiences with the drug.** British Journal of Addiction 87: 1161–1172
33. Thomasius R, Schmolke M, Kraus D (1997c) **MDMA (iEcstasy")-Konsum – ein Überblick zu psychiatrischen und medizinischen Folgen.** Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 65: 49–61
34. Currant HV, Travill RA (1997) **Mood and cognitive effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, îecstasy"): week-end îhigh" followed by mid-week low.** Addiction 92: 821–831
35. Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, et al (1998) **Serotonergic function after (±)3,4-methylene-dioxymethamphetamine (ëEcstasy') in humans.** International Clinical Pharmacology 13: 1–9
36. Cadier MA, Clarke JA (1993) **Ecstasy and Whizz at a rave resulting in a major burn plus complications.** Burns 19: 239–240
37. Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM (1992) **Acute renal failure after ecstasy.** British Medical Journal 305: 29
38. Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA (1993) **Subarachnoidal haemorrhage associated with MDMA abuse.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 56: 1036–1037
39. Gorard DA, Davies SE, Clark ML (1992) **Misuse of ecstasy.** British Medical Journal 305: 309
40. Hughes JC, McCabe M, Evans RJ (1993) **Intracranial haemorrhage associated with ingestion of iEcstasy".** Archives of Emergency Medicine 10: 372–374
41. Oranje WA, Pol Pv, Wurff Avd, Zeijen RNM, et al. (1994) **XTC-induced hepatitis.** Netherlands Journal of Medicine 44: 56–59
42. Shearman JD, Capman RW, Satsangi J, Ryley NG (1992) **Misuse of ecstasy.** British Medical Journal 305: 309
43. Suarez RV, Riemersma R (1988) **iEcstasy" and sudden cardiac death.** American Journal of Forensic Medicine and Pathology 9: 339–341
44. Campkin NTA, Davies UM (1992) **Another death from Ecstasy.** Journal of the Royal Society of Medicine 8: 561
45. Chadwick IS, Linsley A, Freemont A, Doran B, et al. (1991) **Ecstasy 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia.** Journal of the Royal Society of Medicine 84: 371
46. Dowling GP, McDonough ET, Bost RO (1987) **„Eve" and „Ecstasy" a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA.** JAMA 257: 1615–1617
47. Dinse H (1997) **Ecstasy (MDMA)-Intoxikation. Ein Überblick.** Anaesthesist 46: 697–703
48. Freye E (1997) **Abusus von Ecstasy und verwandten Designer-Drogen.** Anästhesiologie & Intensivmedizin 9: 517–530
49. Sauer O, Weilemann LS (1997) **Psychogene Amphetamine (iEcstasy").** Intensivmedizin und Notfallmedizin 34: 5–13
50. Heinz TW (1996) **Auswirkungen des Konsums von îDesignerdrogen".** Deutsches Ärzteblatt 93: 358–360
51. Sternbach GL, Varon JV (1992) **Designer drugs. Recognizing and managing their toxic effects.** Postgraduate Medicine 91: 169–176
52. Singarajah C, Lavies NG (1992) **An overdose of ecstasy. A role for dantrolene.** Anaesthesia 47: 686–687
53. Campkin NTA, Davies UM (1993) **Treatment of îecstasy" overdose with dantrolene (letter).** Anaesthesia 48: 82–83
54. Larner AJ (1992) **Complications of îecstasy" misuse (letter).** Lancet 340: 726
55. Padkin A (1994) **Treating MDMA (îEcstasy") toxicity.** Anaesthesia 49: 259
56. Webb C, Williams V (1993) **Ecstasy intoxication: appreciation of complications and the role of dantrolene.** Anaesthesia 48: 1057–1060
57. Gu XF, Azmitia EC (1993) **Integrative transport-mediated release from cytoplasmatic and vesicular 5-hydroxytryptamine stores in cultured neurons.** European Journal of Pharmacology 235: 51–75
58. Berger UV, Gu XF, Azmitia EC (1992) **The substituted amphetamines 3,4-methylen-edioxymethamphetamine, methamphetamine, para-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine.** European Journal of Pharmacology 215: 153–160
59. Gehlert DR, Schmidt CJ, Wu L, Lovenberg W (1985) **Evidence for specific methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) binding sites in the rat brain.** European Journal of Pharmacology 119: 135–136
60. Rudnik G, Wall SC (1992) **The molecular mechanisms of ecstasy [3,4-methylen-edioxyamphetamine (MDMA)]. Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 89: 1817–1821
61. Schechter MD (1989) **Serotonergic-dopaminergic mediation of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, îEcstasy").** Pharmacology, Biochemistry and Behaviour 31: 817–824
62. Leonardi ETK, Azmitia EC (1994) **MDMA (Ecstasy) inhibition of MAO Type A and Type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac).** Neuropsychopharmacology 10: 231–238
63. Pierce PA, Peroutka SJ (1989) **Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex.** Psychopharmacology 97: 118–122
64. Wing LL, Tapson GS, Geyer MA (1995) **5-HT-2 mediation of acute behavioral-effects of hallucinogens in rats.** Psychpharmacology 100: 417–425
65. Habert E, Graham D, Tahraoui L, Claustre Y et al. (1985) **Characterization of [3H]-paroxetine binding to rat cortical membranes.** European Journal of Pharmacology 118: 107–114
66. Zhou D, Schreinert M, Pilz J, Huether G (1996) **Rat strain differences in the vulnerability of serotonergic nerve endings to neurotoxic damage by p-chloroamphetamine.** Journal of Neural Transmission 103: 1381–1395
67. Huether G, Zhou D, Rüther E (1997) **Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, îecstasy") and its congeners.** Journal of Neural Transmission 104: 771–794
68. Callaway CW, Johnson MP, Gold LH, Nichols DE et al. (1991a) **Amphetamine derivates induce locomotor hyperactivity by acting as indirect serotonin agonists.** Psychopharmacology 214: 293–301
69. Gudelsky GA, Yamamoto BK, Nash JF (1994) **Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT2 agonists.** European Journal of Pharmacology 264: 325–330
70. Johnson MP, Conarty PF, Nichols DE (1993) **[3H]-Monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine analogues.** European Journal of Pharmacology 200: 9–16
71. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte G (1993) **Amphetamine effects on catecholamine systems and behavior.** Annual Review of Pharmacology 32: 639–677
72. Odell SJ, Weihmuller FB, Marshall JF (1991) **Multiple methamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dopamine which correlate with subsequent neurotoxicity.** Brain Research 564: 256–260
73. Schmidt CJ, Ritter JK, Sonsalla PK, Hanson GR et al. (1985) **Role of dopamine in the neurotoxic effects of methamphetamine.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 233: 539–544

74. Stone DM, Johnson M, Hanson GR, Gibb JW (1988) **Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 247: 79–87
75. Sprague J, Nichols DE (1995) **The monoamine oxidase B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine induced lipid peroxidation and long term serotonergic deficits.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 273: 667–673
76. Stone DM, Hanson GR, Gibb JW (1989) **In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by MDMA.** Journal of Neurochemistry 53: 572–581
77. Berger UV, Grzanna R, Molliver ME (1990) **Unlike systematic administration of PCA, direct intracerebral injection does not cause neurotoxicity on 5-HT axons.** Experimental Neurology 109: 257–268
78. Paris JM, Cunningham KA (1992) **Lack of serotonin neurotoxicity after intraraphe microinjection of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine.** Brain Research Bulletin 28: 115–119
79. Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, Molliver ME, Kuhar MJ., De Souza EB (1987) **3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-Methylenedioxyamphetamine destroy serotonin termins in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurements of [3H]-paroxetine-labelled serotonin uptake sites.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 242: 911–916
80. Johnson M, Elayan I, Hanson GR, Foltz L, Gibb JW, Lim HK (1992) **Effects of 4,4-dihydroxymethamphetamine and 2,4,5-trihydroxymethamphetamine, two metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, on central serotonergic and dopaminergic systems.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 261: 447–453
81. Schmidt CJ (1987) **Neurotoxicity of the psychodelic amphetamine, methylenedioxymethyl-amphetamine.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 240: 1–7
82. Colado MI, Murray TK, Green AR (1993) **5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizoclipine.** British Journal of Pharmacology 108: 583–589
83. Finnegan KT, Calder L, Clikeman J, Wei S et al. (1993) **Effects of l-type calcium channel antagonists on the serotonin-depleting actions of MDMA in rats.** Brain Research 603: 134–138
84. Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW (1986) **The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain.** European Journal of Pharmacology 128: 41–48
85. Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN, Marra S et al. (1989) **3,4-methylenedioxymethamphetamine (»Ecstasy«) destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 249: 713–720
86. Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, de Lanney LE, Irwin I, Molliver ME, Langston JW (1988b) **MDMA selectively damages central serotonergic neurons in the primate.** JAMA 260: 51–55
87. Wilson MA, Ricaurte GA, Molliver ME (1989) **Distinct morphologic classes of serotonergic axons in primates exhibit differential vulnerability to the psychotropic drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine.** Neuroscience 28: 121–137
88. Ricaurte GA, McCann UD (1992) **Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans.** Annals of the New York Academy of Science 684: 371–382
89. Ricaurte GA, Delanney LE, Irwin I, Langston JW (1988a) **Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration.** Brain Research 446: 165–168
90. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE (1991) **Ecstasy psychosis and flashbacks.** British Journal of Psychiatry 159: 713–715
91. McCann UD, Ricaurte GA (1991) **Lasting neuropsychiatric sequelae of ±-methylenedioxymethamphetamine (îEcstasy") in recreational users.** Journal of Clinical Psychopharmacology 11: 302–305
92. McGuire PK, Cope H, Fahy TA (1994) **Diversity of psychopathology associated with the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (îEcstasy").** British Journal of Psychiatry 165: 391–395
93. Pallanti S, Mazzi D (1992) **MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder.** Biological Psychiatry 32: 91–95
94. Schifano F, Magni G (1994) **MDMA („Ecstasy") abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series.** Biological Psychiatry 36: 763–767
95. White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ (1996) **The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, îEcstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system.** Progress in Neurobiology 49: 455–479
96. McCann UD, Ridenour BS, Shaham, Ricaurte GA (1994) **Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): a controlled study in humans.** Neuropsychopharmacology 10: 129–138
97. Thomasius R **Ecstasy: Verwendergruppen und Gefährdungsgrade. Eine empirische Studie auf der Grundlage einer psychiatrisch-psychodynamischen und klinischen apparativen Diagnostik von 100 Ecstasy-Konsumenten.** Wiener Zeitschrift für Suchtforschung (im Druck)
98. McCann DU, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA (1998) **Positron emission tomografic evidence of toxic effects of MDMA („Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings.** Lancet 352: 1433–1437
99. BKA Rauschgiftjahresbericht 1996, Bundesrepublik Deutschland
100. Herbst K, Kraus L, Scherer K (1996) **Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland.** Institut für Therapieforschung, München
101. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (1994) **Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland. Wiederholungsbefragung 1993/94.** BZgA, Köln
102. Rakete G, Flüsmeier U (1997) **Der Konsum von Ecstasy.** Hamburgische Landesstelle gegen Suchtgefahren e.V. im Auftrag der BZgA
103. Schuster P, Wittchen HU (1996) **Ecstasy- und Halluzinogengebrauch bei Jugendlichen. Gibt es eine Zunahme?** Verhaltenstherapie 6: 222–232
104. Tossmann HP, Heckmann W (1997) **Drogenkonsum Jugendlicher in der Techno-Party-Szene,** im Auftrag der BZgA
105. Wilkens W, Thiel G, Friedrich E (1997) **Illegal oder (l)egal – rechtlicher Status und Konsum von MBDB und anderen Ecstasy Wirkstoffen.** Eine Szenebefragung aus 1996
106. Thomasius R (1997b) **Ecstasy Konsumenten, Risiken, praktische Hilfen.** Der Mediziner 9: 44–48
107. Domes R, Rabes M (1997) **Europäisches Modellprojekt erarbeitet Ecstasy-Materialien.** Büro für Suchtprävention, Hamburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 196–205 © Springer-Verlag 1999

B. Gericke[1] · H. Claus[1] · M. Voigt[1] · H. Tschäpe[1] · G. Rasch[2] · H. Holler[3] · H. Wagner[3]
[1]Robert Koch-Institut, Wernigerode
[2]Robert Koch-Institut, Berlin
[3]Labor Dr. Wagner & Partner, Göttingen

Die epidemiologische Situation der Salmonellose in Deutschland 1997

Vergleich einer Sentinel-Studie mit anderen Datenquellen

Zusammenfassung

Zur Einschätzung der Salmonellose in Deutschland 1997 wurden im Rahmen der Sentinel-Studie 1608 Salmonella-Stämme isoliert und typisiert. Die erzielten Ergebnisse über Vorkommen, Verbreitung, Typenspektrum und Antibiotikaresistenz der Salmonellen wurden mit den dem Nationalen Referenzzentrum aus allen Regionen Deutschlands vorliegenden humanen Salmonella-Isolaten sowie stellvertretend für das gesamte Bundesgebiet mit den 29 326 nach BSeuchG aus den neuen Bundesländern und Berlin gemeldeten Salmonellen verglichen.
In allen drei Studien wurden zwischen Juli und September etwa 40% der Salmonellosen beobachtet. Entsprechend lagen in diesem Zeitraum die monatlichen Inzidenzraten zwischen etwa 20 und 30%. Etwa ein Viertel der Salmonellosen entfiel auf das Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter, die knappe Hälfte auf die Altersklasse bis 14 Jahre. S. enteritidis und S. typhimurium waren die mit Abstand wichtigsten Serovare.
Bei S. enteritidis war das Resistenzniveau gegen fast alle getesteten Antibiotika mit Resistenzanteilen zwischen 0 bis 2,6% sehr niedrig. Multiresistente S. enteritidis-Stämme waren mit Anteilen von 1,3% bzw. 2,8% zu vernachlässigen. Im Gegensatz dazu zeigte S. typhimurium eine beachtliche Resistenz gegen Ampicillin (A), Chloramphenicol (C), Streptomycin (S), Sulfonamide (Su), Tetracycline (T), besondere Bedeutung hat dabei vor allem die Antibiotikaresistenz von S. typhimurium DT 104. Wichtig ist, daß bisher bei Salmonellen nur vereinzelt Resistenzen gegen Ciprofloxacin (0,2%) und Cefotaxim (0,1%) beobachtet wurden.
Prognostische Einschätzungen der vergangenen Jahre, daß der führende Epidemiestamm S. enteritidis PT 4 rückläufig ist und durch einen neuen aufkommenden Epidemiestamm S. typhimurium DT 104 ersetzt wird, haben sich 1997 nicht erfüllt.

Infektionen durch Enteritis-Salmonellen (Bakterien der Gattung *Salmonella*, Spezies und Subspezies *S.enterica* mit Ausnahme der Serovare *S. typhi* und *S. paratyphi*) sind in der Bundesrepublik Deutschland nach wie vor die häufigste erfaßte Ursache von Durchfallerkrankungen. Unsere Kenntnisse zur epidemiologischen Situation der Salmonellose basieren vor allem auf den nach dem Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG) vorgeschriebenen Meldungen. Die Zuverlässigkeit der Erfassung auf dem Meldeweg sollte deshalb in gewissen Abständen durch den Vergleich mit anderen Erfassungsmethoden überprüft werden. Hierfür eignen sich z.B. die Auswertungen der Untersuchung von Salmonella-Stämmen, die dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen und andere Enteritiserreger aus allen Regionen Deutschlands zur epidemiologischen Subdifferenzierung (Typisierung) zugesandt werden, oder die bisher in Deutschland nur relativ selten eingesetzten Sentinel-Studien, die zusätzliche, über die Meldung hinaus vertiefte Informationen liefert.

Ziel solcher Sentinel-Studien ist eine infektionsepidemiologische Untersuchung in Form der aktiven, prospektiven epidemiologischen Überwachung (Surveillance) mit einem ausgewählten Beobachtungslabor (Sentinel) im Rahmen einer vereinbarten ärztlichen Zusammenarbeit zur kontinuierlichen Einschätzung der Salmonellose-Inzidenz in einem umschriebenen Gebiet mit einer bestimmten Bevölkerung. Die epidemiologische Überwachung der Salmonellose in Deutschland ist sowohl als Basis für Prävention und Bekämpfung wie auch als Modell für die durch Lebensmittel übertragenen Infektionen wichtig. Darüber hinaus ermöglicht sowohl die Sentinel-Studie als auch die Analyse der Typisierergebnisse der dem NRZ zugesandten Salmonella-Stämme eine eingehende Einschätzung bezüglich der klonalen Ausbreitung von Salmonella-Stämmen. Die Sentinel-Studie ist zusätz-

Dr. B. Gericke
NRZ für Salmonellen und andere Enteritiserreger,
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, D-38855 Wernigerode

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 196–205 © Springer-Verlag 1999

B. Gericke · H. Claus · M. Voigt · H. Tschäpe ·
G. Rasch · H. Holler · H. Wagner

The epidemiological situation of salmonellosis in Germany 1997. Comparison of a sentinel-study with other date sources

Summary

To assess the epidemiological situation of salmonellosis in Germany a total of 1608 strains of salmonella sampled in a sentinel-study were isolated and typed. The results on occurrence, distribution, types and antbiotic resistance of salmonella were compared with both the strains forwarded to the National Reference Center (NRC) for Salmonellosis for typing from all regions of Germany and the strains notified according to the duty of notification in the five new Länder (federal countries) and Berlin.
In all three studies about 40% of salmonellosis were observed between July and September. Approximately a quarter of salmonellosis fell into the age group 0 to 5 years, around half of salmonellosis occurred in the age groups 0 to 14 years. The incidence rates in the sentinel-study and of the notified salmonellosis were highly corresponding with rates of 160.8 and 165.4, respectively. S. enteritidis and S. typhimurium were the most important serovars.
Among the S. enteritidis strains the rates of resistance to the antimicrobial agents used were just 0–2.6%. Also the rate of multiresistant strains of S. enteritidis was very low, 1.3% and 2.8%, respectively. By contrast among the S. typhimurium strains high rates of resistance to ampicillin (A), chloramphenicol (C), streptomycin (S), sulfonamide (Su), tetracycline (T) were found. The drug resistance of S. typhimurium DT 104 had a special significance (R-type ACSSuT). About 90% of the strains tested showed this pattern of drug resistance. Among the other salmonella only the resistance to tetracycline (20%) and to sulfonamide (80%) played a role. The fact is important that up to now among all salmonella resistance to ciprofloxacin (0.2%) and cefotaxim (0.1%) was observed rarely. The dominant epidemic strain S. enteritidis PT 4 was not declining and it was not replaced by the emerging epidemic strains S. typhimurium DT 194 so far.

lich zur Erfassung von Inzidenzsteigerungen und Ausbrüchen geeignet. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer Sentinel-Studie mit den Typisierergebnissen des NRZ und den Meldungen nach dem BSeuchG verglichen.

Material und Methoden

Sentinel-Studie

Das Einzugsgebiet des Sentinel-Labors umfaßte Teile des südöstlichen Niedersachsens, des nördlichen Thüringens und des südwestlichen Sachsen-Anhalts mit einer Bevölkerung von etwa einer Million Einwohner. Zur detaillierten Analyse der Salmonellose wurden alle in diesem Labor vom 1.1. bis 31.12.1997 isolierten Salmonellen (1608) dem NRZ übermittelt und einer weiteren Bestimmung und Typisierung zugeführt.

Typisierungen im NRZ

Zum Vergleich mit den Ergebnissen der Sentinel-Studie wurden alle humanen Salmonella-Stämme (4321) herangezogen, die im gleichen Zeitraum dem NRZ aus allen Regionen Deutschlands zur Typisierung geschickt wurden.

Mikrobiologische Differenzierung, Resistenztestung und Lysotypie

Die Isolierung, Differenzierung und Identifizierung der Salmonellen erfolgte ebenso wie deren serologische Bestimmung nach den üblichen Standards [1] sowie zusätzlichen Kriterien [2]. Zur Resistenztestung wurde ein modifizierter Mikrobouillonverdünnungstest eingesetzt [3]. Getestet wurden folgende 17 Chemotherapeutika: Ampicillin (AMP), Mezlocillin (MEZ), Mezlocillin/Sulbactam (MSU), Cefotiam (CTM), Cefotaxim (CTX), Ceftazidim (CAZ), Cefoxitin (COX), Streptomycin (STR), Gentamicin (GEN), Kanamycin (KAN), Amikazin (AMK), Chloramphenicol (CMP), Oxytetracyclin (OTE), Ciprofloxacin (CIP), Sulfamerazin (SMZ), Trimethoprim/Sulfamerazin (SXT), Nourseothricin (NOT).

Zur Feindifferenzierung diente die Lysotypie. Die Lysotypie der *S. typhimurium*-Stämme erfolgte mit dem erweiterten Typisiersystem nach Anderson [4, 5]. Während international die Phagentypisierung von *S. enteritidis* ausschließlich mit dem System von Ward et al. durchgeführt wird [6], typisierten wir zusätzlich mit dem Lysotypiesystem nach Laszlo et al. [7]. Die beiden Lysotypiebefunde werden getrennt durch einen Schrägstrich angegeben, z.B. LT 4/6 bedeutet LT 4 nach Ward und LT 6 nach Laszlo.

Die Lysotypie von Salmonellen stellt gegenwärtig die einzige durch molekularbiologische Methoden (Genotypie, Elektrotypie) abgesicherte, aber durch diese nicht ersetzbare îSchnellmethode" zur epidemiologischen Aufklärung von Infektketten dar [12].

Meldungen nach BSeuchG

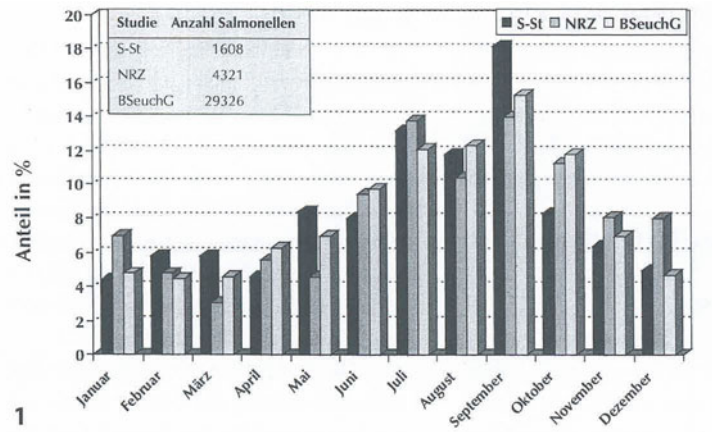
Da bisher nur in den fünf neuen Bundesländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen sowie im Land Berlin neben der Anzahl der isolierten Salmonellen auch die nachgewiesenen Serovare gemeldet werden, dienten ausschließlich die Meldungen des gleichen Zeitraumes aus diesen Bundesländern (29 326) stellvertretend für das gesamte Bundesgebiet zur epidemiologischen Einschätzung der Salmonellose nach BSeuchG.

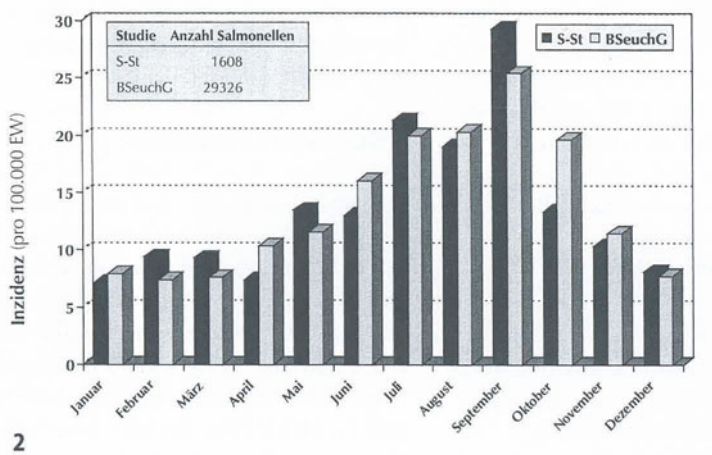
Ergebnisse

Monatliche Verteilung und Inzidenz der Salmonellose

Die monatliche Verteilung der Salmonellose im Vergleich der Sentinel-Studie mit den Typisierungen des NRZ und den Meldungen gemäß BSeuchG ist in Abb. 1 dargestellt. Alle drei Datenquellen weisen einen deutlichen Gipfel in den Sommermonaten und im Frühherbst auf und lassen insgesamt einen fast übereinstimmenden Verlauf erkennen. Abb. 2 zeigt die monatliche Inzidenz der Salmonellose.

Da die Einsendungen an das NRZ auf keine definierte Bevölkerung bezogen werden können, war nur der Vergleich von Sentinel-Studie und Meldungen nach BSeuchG sinnvoll. Auch die aus





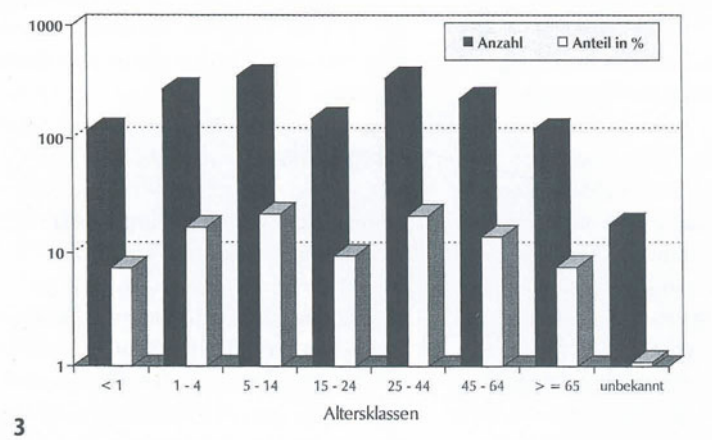


Abb. 1 ▲ **Monatliche Verteilung der Salmonellose. Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997, Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997 und Meldungen BSeuchG 1997**
Abb. 2 ▲ **Monatliche Inzidenz der Salmonellose. Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997 und Meldungen BSeuchG 1997**
Abb. 3 ▲ **Altersverteilung und altersspezifische Tendenz der Salmonellose – Sentinel Studie 1997**

der Sentinel-Studie und aus den Meldungen berechneten monatlichen Inzidenzen stimmen mit den Ergebnissen der monatlichen Verteilung der Salmonellose sehr gut überein. In allen drei Studien wurden übereinstimmend zwischen Juli und September etwa 40% der Salmonellosen beobachtet. Entsprechend lagen in diesem Zeitraum die monatlichen Inzidenzraten zwischen etwa 20 und 30/100 000 Einwohner.

Altersspezifische Morbidität

In Abb. 3 sind die Ergebnisse der Sentinel-Studie zur Altersverteilung der Salmonellose zusammengestellt. Die Einteilung der Altersklassen erfolgte entsprechend der inzwischen üblichen Gruppierung [8]. Der Vergleich dieser Daten mit den zur Typisierung an das NRZ eingesandten humanen Salmonella-Stämmen verbot sich aus den oben erläuterten Gründen. Ein Vergleich mit den Meldungen nach BSeuchG wurde nicht durchgeführt, da für die Sentinel-Studie keine altersspezifische Inzidenzrate berechnet werden konnte. Etwa ein Viertel der Salmonellosen entfielen auf das Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter, die knappe Hälfte auf die Altersklassen bis 14 Jahre.

Vorkommen und Häufigkeit der Salmonella-Serovare

Im Verlauf der Sentinel-Studie wurden 40 verschiedene Serovare bestimmt, während bei den Typisierungen im NRZ eine Gesamtzahl von 105 und nach den Meldungen gemäß BSeuchG von 141 Serovaren ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu ergab die Zahl der häufigsten Serovare ($n \geq 0{,}2\%$) eine größere Übereinstimmung: für die Sentinel-Studie 19, die Typisierung humaner Isolate im NRZ 34 und die Meldungen nach BSeuchG 18 Serovare.

„Salmonellosen weisen einen Häufigkeitsgipfel in den Sommermonaten sowie im Frühherbst auf und betreffen oft Kinder und Säuglinge."

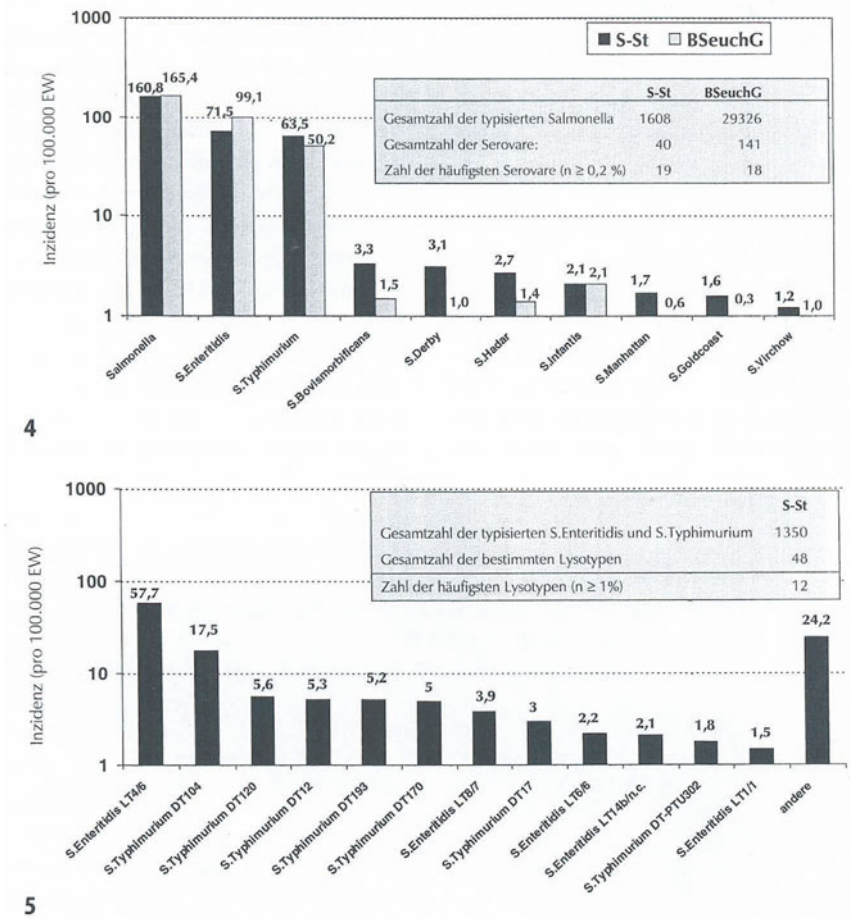


Abb. 4, 5 ▲ **Inzidenz der häufigsten Lysotypen der Serovare S. enteritidis und S. typhimurium. Sentinel-Studie (S-St) 1997**

Die häufigsten Serovare mit der höchsten Inzidenz nach den Ergebnissen der Sentinel-Studie und den Meldungen nach BSeuchG sind der Abb. 4 zu entnehmen. Beide Studien ergaben mit 160,8 und 165,4 eine sehr hohe Übereinstimmung der Inzidenzraten für alle Salmonella-Serovare. Übereinstimmend waren auch *S. enteritidis* und *S. typhimurium* die mit Abstand wichtigsten Serovare. Die Inzidenzraten der nächsthäufigen Serovare sind zwar unterschiedlich, jedoch ähnlich.

Für die dominierenden Serovare *S. enteritidis* und *S. typhimurium* ist aufgrund ihrer besonderen Bedeutung die monatliche Verteilung in Gegenüberstellung von Sentinel-Studie, Typisierung humaner Isolate im NRZ und Meldung nach BSeuchG in Tabelle 1 detailliert aufgeführt. Wie der Aufstellung zu entnehmen ist, sind synchron in allen drei Datenquellen beträchtliche jahreszeitliche Unterschiede erkennbar. So war von Januar bis April sowie im November und Dezember übereinstimmend *S. typhimurium* häufiger nachweisbar als *S. enteritidis*, während von Juni bis Oktober die Rangfolge der Nachweise umgekehrt war.

Vorkommen und Häufigkeit der Lysotypen von S. enteritidis und S. typhimurium

Da die Lysotypen (LT) von *S. enteritidis* und *S. typhimurium* nach BSeuchG nicht gemeldet werden, war der Vergleich der Ergebnisse der Sentinel-Studie nur mit den Daten der Typisierungen des NRZ möglich. Einzelheiten sind in den Tabellen 2 und 3 detailliert dargestellt.

Tabelle 2 zeigt, daß 80% der *S. enteritidis*-Stämme auf LT 4/6 entfielen, was einer Inzidenzrate von 57,7 entsprach. Bezogen auf alle Salmonellen betrug der Anteil von *S. enteritidis* LT 4/6 in der Sentinel-Studie 35,9%, bei Auswertung der Typisierung humaner Isolate im NRZ 30,2%. Die nächsthäufigen Lysotypen LT 8/7, LT 6/6, LT 14b/n.c., LT 1/1 und LT 21/1 folgten mit großem Abstand bei einem Anteil zwischen 5,5% und 1,5%. Alle weiteren *S. enteritidis*-Lysotypen hatten einen Anteil unter 1%.

Die Zusammenstellung der Lysotypen von *S. typhimurium* wies keine ähnliche Dominanz eines einzelnen Lysotyps aus (Tabelle 3). Auf den häufigsten Lysotyp *S. typhimurium* DT104 entfielen 31,5% (S-St) bzw. 38,1% (NRZ) der geprüften Stämme, entsprechend einer Inzidenzrate von 20. Bezogen auf alle Salmonellen gehörten zum Lysotyp DT104 in der Sentinel-Studie 12,4%, bei Auswertung der Typisierung humaner Isolate im NRZ 15,8% der typisierten Stämme. In der Sentinel-Studie hatten die entsprechend der Häufigkeit folgenden Lysotypen DT120, DT12, DT193 und DT170 Anteile zwischen 9,6% und 8,2%. Der im Gegensatz zu den Typisierungen des NRZ sehr hohe Anteil des Lysotyps DT186 von 10,7% war durch einen größeren Ausbruch bedingt.

In der Abb. 5 sind die Inzidenzraten der häufigsten Lysotypen der Serovare *S. enteritidis* und *S. typhimurium* nach den Ergebnissen der Sentinel-Studie dargestellt. Dabei wurden die im folgenden beschriebenen, durch Ausbrüche bedingten Inzidenzsteigerungen der *S. typhimurium*-Lysotypen DT104 und DT170 bei der Berechnung berücksichtigt.

Erfassung von Inzidenzsteigerungen und Ausbrüchen

Im Verlauf der Sentinel-Studie beobachteten wir bei mehreren Salmonella-Serovaren und *S. typhimurium*-Lysotypen plötzliche Inzidenzsteigerungen. Im einzelnen betraf dies die Serovare *S. bovismorbificans*, *S. derby* und *S. goldcoast* sowie die *S. typhimurium*-Lysotypen DT104, DT170 und DT186.

Die Inzidenzsteigerungen der Serovare wurden im März bis Juni (18 *S. bovismorbificans*-Stämme), Mai bis Juli (22 *S. derby*-Stämme) und Juli (15 *S. goldcoast*-Stämme) registriert. Während des

gesamten Untersuchungszeitraumes von Januar bis Dezember 1997 wurden insgesamt 33 *S. bovismorbificans*-, 31 *S. derby*- und 16 *S. goldcoast*-Stämme nachgewiesen. Alle Stämme wurden bei regional gestreuten, sporadischen Einzelerkrankungen im nördlichen Thüringen bei zuvor unauffälliger Inzidenz und Prävalenz isoliert. In keinem Fall konnte trotz guter Zusammenarbeit mit den zuständigen Gesundheitsämtern die Infektionsquelle eruiert werden.

Die Inzidenzsteigerungen der *S. typhimurium*-Lysotypen konnten im Februar bis März (56 DT186-Stämme), Juni (12 DT170-Stämme) und Juli (26 DT104-Stämme) beobachtet werden (Tabelle 3). Im Untersuchungszeitraum der Sentinel-Studie wurden insgesamt 68 DT186-Stämme, 61 DT170-Stämme und 200 DT104-Stämme typisiert. Auch für die Inzidenzsteigerung von *S. typhimurium* DT170 in einigen Orten im Südosten Niedersachsens war die Infektionsquelle nicht nachweisbar. Vermutlich handelte es sich um Hackepeter. Dagegen konnten die beiden durch *S. typhimurium* DT104 im Südwesten von Sachsen-Anhalt und DT186 im nördlichen Thüringen bedingten Inzidenzsteigerungen in Zusammenarbeit mit den zuständigen Gesundheitsämtern epidemiologisch geklärt werden. Beide Fälle erwiesen sich als regional weit gestreute Ausbrüche durch den Verzehr von Hackepeter. Über den Ausbruch durch *S. typhimurium* DT186 haben wir bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet [9]. Dabei handelte es sich um einen Ausbruch in zwei benachbarten Landkreisen Thüringens, der ohne diese Sentinel-Studie unerkannt geblieben wäre.

Antibiotikaresistenz der Salmonellen

Im Rahmen unserer Sentinel-Studie wurden von allen isolierten 1608 Salmonellen die Antibiotikaresistenz bestimmt und mit den Resistenzbestimmungen der 4321 humanen Salmonella-Stämme verglichen, die dem NRZ zur Typisierung aus allen Regionen Deutschlands zugeschickt wurden. Dabei wurde zum einen eine Auswertung für alle Salmonellen vorgenommen und diese zum anderen den Resistenzwerten von *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. typhi* und der übrigen Salmonellen gegenübergestellt. Über das Ergebnis dieser Untersuchungen informieren umfassend die Tabellen 4 und 5, wobei aus Tabelle 4 die Resistenz gegen die einzelnen Antibiotika, aus Tabelle 5 der Anteil der sensiblen sowie einfach- und mehrfachresistenten Stämme ersichtlich ist.

Während bei *S. enteritidis* die Antibiotikaresistenz in beiden Studien sehr nahe beieinander lag, stimmten die übrigen Serovare in ihrer Antibiotikaresistenz weniger stark überein, wobei in der Sentinel-Studie kein *S. typhi*-Stamm isoliert wurde. Bei *S. enteritidis* war insgesamt das Resistenzniveau gegen fast alle getesteten Antibiotika mit Resistenzanteilen zwischen 0% und 2,6% sehr niedrig. Lediglich für Sulfonamide ergab sich mit über 70% ein hoher Anteil resistenter Stämme. Multiresistente *S. enteritidis*-Stämme waren mit Anteilen von 1,3% bzw. 2,8% zu vernachlässigen.

Im Gegensatz dazu zeigte *S. typhimurium* eine beachtliche Resistenz gegen Ampicillin (32,3%/48,2%), Tetracycline (43,5%/59,9%), Chloramphenicol (29,1%/38,6%), Sulfonamid (74,2%/77,4%) sowie Streptomycin (41,7%/

Tabelle 1
Monatliche Verteilung von S. enteritidis und S. typhimurium
Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997
Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997 und Meldungen BSeuchG 1997

Studie	Anzahl	
	S. enteritidis	S. typhimurium
S-St	715	635
NRZ	1637	1793
BSeuchG	18055	9086

Monat	Serovar	Anteil in %		
		S-St	NRZ	BSeuchG
Januar	S. enteritidis	2,9	7,6	3,8
	S. typhimurium	6,5	7,7	7,3
Februar	S. enteritidis	1,3	3,5	3,1
	S. typhimurium	11,0	5,1	7,5
März	S. enteritidis	3,4	0,9	3,2
	S. typhimurium	6,9	3,7	6,4
April	S. enteritidis	5,3	3,0	5,7
	S. typhimurium	4,3	7,2	8,8
Mai	S. enteritidis	10,2	2,9	6,6
	S. typhimurium	6,9	5,9	8,4
Juni	S. enteritidis	7,0	10,0	11,0
	S. typhimurium	10,4	9,1	9,4
Juli	S. enteritidis	12,4	15,5	12,8
	S. typhimurium	12,6	13,8	10,2
August	S. enteritidis	16,6	9,0	13,9
	S. typhimurium	6,5	10,2	8,6
September	S. enteritidis	23,1	20,1	17,7
	S. typhimurium	14,3	9,1	10,8
Oktober	S. enteritidis	8,8	11,8	12,1
	S. typhimurium	6,9	11,3	9,9
November	S. enteritidis	6,2	7,9	6,8
	S. typhimurium	7,1	8,8	6,4
Dezember	S. enteritidis	2,8	7,8	3,4
	S. typhimurium	6,6	8,1	6,4
Total	S. enteritidis	100,0	100,0	100,0
	S. typhimurium	100,0	100,0	100,0

Tabelle 2

Vorkommen und Häufigkeit der Lysotypen von S. enteritidis

Vergleich der Sentinel-Studie (S-St) und Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997

	S-St	NRZ
Gesamtzahl der typisierten S. enteritidis	715	1637
Gesamtzahl der Lysotypen	18	30
Zahl der häufigsten Lysotypen (n≥0,2%)	14	14

Lysotyp	Anteil in %		Inzidenz* (pro 100 000 EW)
	S-St	NRZ	
4/6	80,7	79,8	57,7
8/7	5,5	4,2	3,9
6/6	3,1	3,5	2,2
14b/n.c.	2,9	2,7	2,1
1/1	2,1	3,2	1,5
21/1	1,5	1,8	1,1
1b/1	0,8	0,1	0,6
36/6	0,6	0,5	0,4
6a/7a	0,6	0,4	0,4
25/17	0,4	0,3	0,3
7/n.c.	0,4	0,4	0,3
n.c./6	0,3	0,4	0,2
n.c./7	0,3	0,0	0,2
5a/7a	0,3	0,4	0,2
übrige	0,6	2,1	0,4
Total	100,0	100,0	71,5

**aus den Daten der Sentinel-Studie berechnet*

57,1%) und einen hohen Anteil multiresistenter Stämme (36,5%/54,6%). In diesem Zusammenhang muß unbedingt zwischen *S. typhimurium* DT104 und *S. typhimurium* non DT104 differenziert werden, da sich der Lysotyp DT104 in seinem Resistenzverhalten deutlich von anderen *S. typhimurium*-Lysotypen unterscheidet.

Besondere Bedeutung hat die Antibiotikaresistenz von *S. typhimurium* DT104 (Tabelle 4, 5), dessen wichtigstes Merkmal eine breite Antibiotika-Multiresistenz von 76,0% bzw. 87,4% war, die vor allem die Antibiotika Tetracycline, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfonamid und die β-Lactam-Antibiotika der zweiten Generation betrifft (Tabelle 6). In geringem Maße wurde eine zusätzliche Resistenz gegen Trimethoprim (0,5%/2,3%) festgestellt.

Wie aus den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen ist, spielt bei den übrigen Salmonellen vor allem die Resistenz gegen Tetracycline (19,4%/23,3%) und Sulfonamid (81,4%/79,0%) bei einem Anteil multiresistenter Stämme von 19,0% bzw. 21,5% eine Rolle. Bezogen auf alle Salmonellen ergab sich ein ähnlicher Anteil multiresistenter Stämme. Wichtig ist, daß bisher bei Salmonellen nur vereinzelt Resistenzen gegen Ciprofloxacin (0,1%/0,2%) und Cefotaxim (0,1%/0,1%) beobachtet wurden.

Diskussion

Aufgrund der nach wie vor großen gesundheitspolitischen Bedeutung der Salmonellose in Deutschland ist deren epidemiologische Überwachung sowohl als Basis für Prävention und Bekämpfung wie auch als Modell der durch Lebensmittel übertragenen Infektionen zwingend erforderlich. Geeignete Methoden der epidemiologischen Überwachung sind dabei die Meldungen nach BSeuchG, die Nutzung anderer Datenquellen, wie z.B. die Auswertungen der Untersuchung von Salmonella-Stämmen, die dem NRZ aus allen Regionen Deutschlands zur Typisierung zugeschickt werden sowie andere gezielte infektionsepidemiologische Studien. Besondere Bedeutung dabei nehmen die Sentinel-Studien ein, die unter definierten Bedingungen durchgeführt werden und deshalb ausgehend von einer Stichprobe Rückschlüsse auf die Gesamtheit erlauben.

Da die Einsendungen an das NRZ nur teilweise nach systematischen und/oder epidemiologischen Gesichtspunkten, sondern eher mehr zufällig und aus diagnostischen Gründen erfolgen, repräsentieren sie per se nicht die wahren epidemiologischen Verhältnisse in Deutschland. Zur fundierten Einschätzung der Salmonellose in Deutschland wurden deshalb die Daten des NRZ mit denen aus einer Sentinel-Studie über Vorkommen, Verbreitung und Typenspektrum von Salmonellen im Einzugsgebiet eines privat niedergelassenen Laboratoriums verglichen. Außerdem erfolgte zusätzlich ein weiterer Vergleich mit den Meldungen nach BSeuchG auf der Grundlage der Meldungen aus den neuen Bundesländern und Berlin.

Zur Einschätzung der Salmonellose in Deutschland 1997 wurden im Rahmen der Sentinel-Studie 1608 Salmonella-Stämme isoliert und typisiert. Diese Ergebnisse wurden mit den 4321 dem NRZ zugeschickten humanen Salmonella-Isolaten und den 29 326 nach BSeuchG aus den neuen Bundesländern und Berlin gemeldeten Salmonellen verglichen. Beurteilt wurden im einzelnen die monatliche Verteilung und Inzidenz der Salmonellose, die altersspezifische Morbidität der Salmonellose, Vorkommen und Häufigkeit der Salmonella-Serovare, Vorkommen und Häufigkeit der Lysotypen von *S. enteritidis* und *S. typhimurium*, Erfassung von Inzidenzsteigerungen und Ausbrüchen, Antibiotikaresistenz der Salmonellen.

Aus den vergleichenden Analysen der Sentinel-Studie, den Einsendungen an das NRZ und den Meldungen nach BSeuchG ergaben sich als wichtigste Resultate:

Tabelle 3
Vorkommen und Häufigkeit der Lysotypen von S. typhimurium
Vergleich der Sentinel-Studie (S-St) und Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997

	S-St	NRZ
Gesamtzahl der typisierten S. typhimurium	635	1793
Gesamtzahl der Lysotypen	30	41
Zahl der häufigsten Lysotypen (n≥1%)	13	15

Lysotyp	Anteil in % S-St	Anteil in % NRZ	Inzidenz* (pro 100 000 EW)
DT 104	31,5[1]	38,1	20,0
DT 120	8,8	10,4	5,6
DT 012	8,3	5,9	5,3
DT 193	8,2	9,6	5,2
DT 170	9,6[2]	6,2	6,1
DT 017	4,7	3,0	3,0
ut DT-PTU 302	2,8	5,2	1,8
DT 186	10,7[3]	1,1	6,8
DT 15 a	1,9	0,9	1,2
DT 177	1,4	1,1	0,9
DT 066	1,1	1,0	0,7
RDNC	0,9	1,1	0,6
übrige	5,8	11,7	3,7
Total	**100,0**	**100,0**	**63,5**

**aus den Daten der Sentinel-Studie berechnet*
[1] beinhaltet einen Ausbruch mit 26 Fällen
[2] beinhaltet einen Ausbruch mit 12 Fällen
[3] beinhaltet einen Ausbruch mit 56 Fällen

1. Die simultane Auswertung der Sentinel-Studie, der NRZ-Daten und der Meldungen nach BSeuchG ermöglichte eine verbesserte Einschätzung der Salmonellose in Deutschland. Da die Bewertung auf der Basis von drei Datenquellen erfolgte, waren Aussagen mit größerer Sicherheit möglich.
2. Sentinel-Studie, NRZ- und Meldedaten validieren sich in bestimmten Analyse- und Aussagebereichen wechselseitig (z.B. saisonaler Verlauf, Serovar-Struktur). Darüber hinaus lieferten die Sentinel-Studie, wie auch die NRZ-Daten, Informationen über die Verteilung der Lysotypen sowie der Antibiotikaresistenz. Vergleicht man die Ergebnisse der Sentinel-Studie mit denen der Typisierungen im NRZ und denen der Meldungen, so ergibt sich eine erstaunliche Homogenität und Vergleichbarkeit der erzielten Daten. Allerdings sollten sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen zwischen den Raten und Strukturen der verglichenen Datenquellen sehr vorsichtig bewertet werden.
3. Einschränkungen in der Aussage ergaben sich in der Sentinel-Studie sowohl aufgrund der begrenzten, in die Untersuchung einbezogenen Population als auch aufgrund teilweise erheblicher regionaler Unterschiede bei den nachgewiesenen Serovaren und aufgrund des eingeschränkten Zeitraums der Analyse. So erfaßte die Sentinel-Studie mit 40 Serovaren nur ein schmaleres Spektrum, und *S. typhi* sowie *S. paratyphi B* wurden nicht gefunden. Aus den Einsendungen an das NRZ wurden dagegen 105 Serovare bestimmt, die Meldungen registrierten 141 Serovare. Ein wesentlicher Vorteil der Sentinel-Studie gegenüber anderen Datenquellen ist die sofortige Erkennung von Inzidenzsteigerungen und Ausbrüchen.
4. Im Gegensatz dazu stimmten die Inzidenzraten der Salmonellose mit 160,8/165,4 sowie die Inzidenzraten der Salmonella-Infektionen durch die häufigsten Serovare in der Sentinel-Studie und den Meldedaten sehr gut überein (Abb. 4). Beachtenswert ist, daß die für das gesamte Bundesgebiet ermittelte Inzidenzrate der Salmonellose lediglich bei 128,4 lag [11]. Dies spricht entweder für eine mangelnde Meldedisziplin oder für eine unterschiedliche Salmonella-Morbidität in den verschiedenen Landesteilen. Die Unterschiede zwischen Sentinel-Studie, Typisierergebnissen des NRZ und Meldung nach BSeuchG bezüglich der monatlichen Verteilung der Salmonellose (Abb. 1) und der monatlichen Inzidenz der Salmonellose (Abb. 2) im September und Oktober ergeben sich aus den unvermeidbaren Verzögerungen der Datenerfassung bei den Typisierergebnissen und den Meldungen gegenüber der aktuellen Erfassung im Rahmen der Sentinel-Studie.
   Insgesamt unterstützt zwar gute Übereinstimmung die Plausibilität, sagt aber nichts über die Validität der Datenquellen selbst aus. Auch für die Daten des Sentinel-Labors ist nicht bewertbar, inwieweit sie die „reale Situation im Einzugsgebiet" repräsentieren oder welches „Underreporting" auch dort vorliegt.
5. Obwohl durch Salmonellen bedingte Ausbrüche gegenwärtig relativ häufig sind und sich in ihrem Ablauf weitgehend gleichen, sind die hier beschriebenen Inzidenzsteigerungen durch einige Besonderheiten gekennzeichnet. Die Erkrankungshäufungen durch bestimmte *S. typhimurium*-Klone wurden nur als Ausbruch in zwei benachbarten Kreisen erkannt, weil durch die gerade in dieser Region laufende Sentinel-Studie alle isolierten *S. typhimurium*-Stämme dem NRZ zur Lysotypie übergeben wurden. Die daraufhin von den zuständigen Behörden veranlaßten intensiven Lebensmitteluntersuchungen belegten durch den Nachweis des gleichen Klons im Schweinehackfleisch den Zusammenhang mit den Erkrankungen. Anzustreben wären Abläufe, die weniger zufallsabhän-

Tabelle 4

Antibiotikaresistenz der Salmonellen

Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997 und Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997

Erreger	Vergleich Studie	getestete Stämme	Antibiotikaresistenz in %									
			AMP	SXT	CTX	CIP	OTE	CMP	SMZ	STR	GEN	andere
S. enteritidis	S-St	715	1,1	0,3	0,1	0,0	0,7	0,6	74,5	0,3	0,0	1,5
	NRZ	1637	2,0	0,8	0,1	0,0	2,2	0,7	71,8	1,6	0,4	2,6
S. typhimurium	S-St	635	32,3	3,8	0,2	0,3	43,5	29,1	74,2	41,7	0,2	32,9
	NRZ	1793	48,2	7,6	0,2	0,1	59,9	38,6	77,4	57,1	1,8	48,5
S. typhimurium DT104	S-St	200	73,5	2,0	0,0	0,0	74,5	71,5	97,5	93,5	0,0	74,0
	NRZ	683	85,4	3,2	0,1	0,1	86,8	83,7	98,1	96,3	0,1	85,4
S. typhimurium non DT104	S-St	435	13,3	4,6	0,2	0,5	29,2	9,7	63,4	17,9	0,2	14,0
	NRZ	1110	25,3	10,4	0,2	0,1	43,3	10,8	64,6	32,9	2,9	25,8
S. typhi	S-St	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	NRZ	34	8,8	8,8	0,0	0,0	11,8	11,8	32,4	8,8	0,0	8,8
übrige Salmonellen	S-St	258	5,4	10,1	0,0	0,0	19,4	12,8	81,4	19,0	0,8	9,7
	NRZ	857	9,8	10,3	0,0	0,8	23,3	10,6	79,0	20,0	2,3	14,7
alle SalmonellenS-St	1608	14,1	3,2	0,1	0,1	20,6	13,8	75,5	19,7	0,2	15,2	
	NRZ	4321	22,8	5,6	0,1	0,2	30,4	18,5	75,2	28,3	1,4	24,1

Symbole der Antibiotikaresistenz: AMP=Ampicillin, SXT=Trimethoprim/Sulfamerazin (1:20), CTX=Cefotaxim, CIP=Ciprofloxacin, OTE=Oxytetracyclin, CMP=Chloramphenicol, SMZ=Sulfamerazin, STR=Streptomycin, GEN=Gentamicin

Andere: AMK=Amikazin, CAZ=Ceftazidim, COX=Cefoxitin, CTM=Cefotiam, KAN=Kanamycin, MEZ=Mezlocillin, MUS=Mezlocillin/Sulbactam, NOT=Nourseothricin, PTB=Piperacillin/Tazobactam

gig sind. Eine gut funktionierende Surveillance sollte derartige Erkrankungsgeschehen auch bei Streuung der Einzelerkrankungen über zwei Landkreise rechtzeitig erkennen, was nur durch die Anwendung der epidemiologischen Laboratoriumsmethoden an einer genügenden Anzahl von ausgewählten Erregerisolaten möglich ist. Zu beachten bleibt, daß das Erfassen eines Ausbruchs und das Klären der Ursache als Grundlage wirksamer antiepidemischer und präventiver Maßnahmen nur in enger Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten, Mikrobiologen und Epidemiologen möglich ist.

„Prognostische Einschätzungen der vergangenen Jahre, daß der führende Epidemiestamm S. enteritidis LT 4/6 rückläufig ist, haben sich 1997 nicht erfüllt."

6. *S. enteritidis*-Stämme spielen nach wie vor epidemiologisch die wichtigste Rolle in Deutschland und Europa. Prognostische Einschätzungen der vergangenen Jahre, daß der führende Epidemiestamm *S. enteritidis* LT 4/6 rückläufig ist und durch einen neuen aufkommenden Epidemiestamm *S. typhimurium* DT104 ersetzt wird, haben sich 1997 nicht erfüllt [12]. Der *S. enteridis*-Epidemiestamm LT 4/6 hat nach wie vor in allen europäischen Ländern die höchste Inzidenz der Salmonellen. Die Erkrankungen werden vorwiegend durch den Verzehr kontaminierter Eier und Eiprodukte sowie Geflügel ausgelöst. Die weiterhin hohe Inzidenz von *S. enteritidis* LT 4/6 weist nicht nur auf einen hohen Durchseuchungsgrad mit *S. enteritidis* hin, sondern unterstreicht auch die Wiederzunahme hygienischer Küchenfehler als Ursache von Ausbrüchen. Offenbar ist die in den Jahren 1992–1994 erreichte Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit wieder verlorengegangen.

Der neue Epidemiestamm *S. typhimurium* DT104 breitete sich nach den Ergebnissen des NRZ 1997 nur unwesentlich aus [15]. Der nach den Einsendungen an das NRZ ermittelte hohe Anteil von 38,1% der typisierten *S. typhimurium*-Stämme (Abb. 3) ist sicher wesentlich auf die Bitte des NRZ zurückzuführen, multiresistente *S. typhimurium*-Isolate zur Typisierung einzuschicken [13]. Als Infektionsquelle waren anfangs ausschließlich Rinder, in letzter Zeit zunehmend Schweine und andere Tierarten betroffen [14].

7. Im Gegensatz zu den Shigellen sind die Antibiotikaresistenzverhältnisse bei Salmonellen, insbesondere bei *S. enteritidis*, sehr gering (Tabelle 4, 5). Die im NRZ beobachtete Zunahme der Antibiotikaresistenz bei Salmonellen in den Jahren 1996/97 war fast ausschließlich auf die erhöhte Inzidenz von *S. typhimurium* DT104 zurückzuführen. Dieser Salmonella-DT104-Stamm zeigt eine multiple Antibiotikaresistenz (Tabelle 5, 6) und trägt seit dem Jahr 1990 wesentlich zum Phänomen einer rapiden Ausbreitung der Antibiotikaresistenz bei Salmonellen bei. Neben seiner breiten Palette der Antibiotikaresistenz zeigt dieser Epidemiestamm Variationen im Plasmid- und Resistenzprofil, was jedoch bisher nicht zur Bildung bestimmter Subklone geführt hat [15].

Tabelle 5
Sensibilität sowie Ein- und Mehrfachresistenz der Salmonellen
Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997 und Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997

Erreger	Vergleich (Studie)	getestete Stämme	Sensible und resistente Stämme in %			
			sensible	einfach-resistent	zweifach-resistent	multi-resistent
S. enteritidis	S-St	715	24,9	73,1	0,7	1,3
	NRZ	1637	27,1	68,1	2,0	2,8
S. typhimurium	S-St	635	16,9	30,7	15,9	36,5
	NRZ	1793	16,2	19,2	10,0	54,6
S. typhimurium DT104	S-St	200	0,5	2,5	21,0	76,0
	NRZ	683	1,2	1,6	9,8	87,4
S. typhimurium non DT104	S-St	435	24,4	43,7	13,6	18,4
	NRZ	1110	25,4	30,1	10,1	34,4
S. typhi	S-St	0	0,0	0,0	0,0	0,0
	NRZ	34	67,6	20,6	0,0	11,8
übrige Salmonellen	S-St	258	16,7	48,8	16,7	19,0
	NRZ	857	20,3	52,6	13,0	21,5
alle Salmonellen	S-St	1608	20,4	52,5	9,3	18,0
	NRZ	4321	21,5	44,4	7,5	28,1

Demzufolge ist hinsichtlich der Antibiotikaresistenzentwicklung der Salmonellen eine andere epidemiologische Beurteilung erforderlich, als wenn sich in Deutschland verschiedene mehrfachresistente Salmonella-Klone ausbreiten würden. Die multiple Antibiotikaresistenz von *S. typhimurium* DT104 ist im Gegensatz zu den Shigellen und auch anderen Salmonellen nicht durch Plasmide, sondern chromosomal bedingt. Wichtig ist, daß bisher im Gegensatz zu Großbritannien [10] in Deutschland die Ciprofloxacin-Resistenz sowohl von *S. typhimurium* DT104 als auch von anderen Salmonellen keine Rolle spielt (Tabelle 4).

8. Laborgestützte infektionsepidemiologische Methoden sind nicht von anderen epidemiologischen Untersuchungen zu trennen, bedürfen jedoch stets der engen Zusammenarbeit mit der Primärdiagnostik und den epidemiologisch vermittelnden Gesundheitsämtern. Diese Grundstruktur eines noch zu schaffenden epidemiologischen Netzwerkes soll im Rahmen der Fortführung der Sentinel-Studie im Jahr 1998 zur weiteren Qualifikation der epidemiologischen Daten über die Salmonellose in Deutschland, der Erfassung der Populationsstruktur, der Antibiotikaresistenz und der Aufklärung der nationalen und internationalen Infektionswege und -quellen erprobt, intensiviert und erheblich ausgebaut werden.

Tabelle 6
Dominierende Resistenzmuster von S. typhimurium DT104
Vergleich Sentinel-Studie (S-St) 1997 und Typisierung humaner Isolate im NRZ 1997 sowie England und Wales (E) 1996

Vergleich	Jahr	getestete Stämme	Resistenz		Resistenzmuster in %				
			n	%	ACSSuT	ACSSuTTm	ACSSuTCp	ACSSuTTmCp	andere
S-St	1997	200	99	99,5	68,0	0,5	0,0	0,0	31,0
NRZ	1997	683	675	98,8	79,9	2,3	0,0	0,0	16,5
E*	1996	4006	3935	98,2	58,0	21,0	13,0	1,0	6,0

**Threlfall et al. [10]*
Symbole der Antibiotikaresistenz: A=Ampicillin, C=Chloramphenicol, S=Streptomycin, Su=Sulfonamide, T=Tetracycline, Tm=Trimethoprim/Sulfamerazin, Cp=Ciprofloxacin

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (Hrsg) (1991) **Verfahrensrichtlinien für die mikrobiologische Diagnostik.** Fischer, Stuttgart, New York
2. Dusch H (1996) **Salmonellen.** In: Laboratoriumsmedizin 1996; 20 Diagnostische Bibliothek Nr. 44, S 1–12
3. Klare I, Witte W (1988) **Mikrobouillonverdünnungstest zur standardisierten Bestimmung minimaler Hemm- und minimaler bakterizider Konzentrationen antibakterieller Chemotherapeutika bei schnellwachsenden aeroben Bakterien.** Z Gesamte Hyg 34: 111–115
4. Anderson ES, Williams REO (1956) **Bacteriophage typing of enteric pathogens and staphylococci and its use in epidemiology.** J Clin Path 9: 94–127
5. Anderson ES, Ward LR, de Saxe JDH (1977) **Bacteriophage-typing designation of Salmonella typhimurium.** J Hyg 78: 297
6. Ward LR, de Saxe JDH, Rowe B (1987) **A phage-typing schema for Salmonella enteritidis.** Epidem Inf 99: 291–294
7. Laszlo VG, Csorian ES, Milch H (1985) **Phage types and epidemiological significance of Salmonella enteritidis strains in Hungary between 1976 and 1983.** Acta Microbiol Hung 32: 321–340
8. Heinemann L, Sinnecker H (Hrsg) (1994) **Epidemiologische Arbeitsmethoden.** Fischer, Jena
9. Robert Koch-Institut **Zwei Salmonellose-Ausbrüche durch S. typhimurium in zwei benachbarten Landkreisen Thüringens.** Epidemiologisches Bulletin 24/97, S 161–162
10. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B (1997) **Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic Salmonella typhimurium DT104 in England and Wales.** Surveillance 2: 81–84
11. Robert Koch-Institut (1998) **Zur Situation bei ausgewählten meldepflichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1997. Teil 1: Gastroenteritiden (I)-Salmonellose.** Epidemiologisches Bulletin 8/98: S 47–48
12. Tschäpe H, Gericke B, Prager R, Liesegang A (1997) **The up and down of Salmonella enteritidis in Germany.** In: Saeed AM (ed) Purdue Univ Press
13. Robert Koch-Institut (1996) **Verbreitung von Salmonella typhimurium DT104 jetzt auch in Deutschland.** Epidemiologisches Bulletin 24/96: 165
14. Liesegang A, Prager R, Streckel W, Rabsch W, Gericke B, Seltmann G, Helmuth R, Tschäpe H (1996) **Wird der Salmonella-enterica-Stamm DT104 des Serovars Typhimurium der neue führende Epidemietyp in Deutschland?** Robert Koch-Institut, InfFo I/97: 6–10
15. Prager R, Liesegang A, Rabsch W, Gericke B, Helmuth R, Thiel W, Ward L, Tschäpe H (1998) **Clonal relationship of Salmonella enterica, serovar Typhimurium, phage type DT104 and its epidemiological implication.** J Med Microbiol (im Druck)

Pschyrembel – Therapeutisches Wörterbuch

824 S., 482 Abb., 207 Tab. Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag. DM 78,–

Nahezu jeder medizinisch Tätige in Deutschland kennt den „Pschyrembel", das klinische Wörterbuch, als unentbehrliches Nachschlagewerk. Derselben Idee und Philosophie folgend gibt es nun noch einen „Pschyrembel", nämlich ein Therapeutisches Wörterbuch.

Von einer bekannten Diagnose (i.e. Krankheit, Befindlichkeitsstörung, Symptom, Syndrom) in alphabetischer Anordnung ausgehend, werden die therapeutischen Möglichkeiten erläutert. Diskutiert werden Behandlungsindikationen, pharmakologische, operative und sonstige, z.B. physikalische Therapiemaßnahmen sowie therapeutische Stufenpläne. Hingewiesen wird auf aktuelle Neuentwicklungen im jeweiligen Bereich und auf Selbsthilfegruppen (mit Adressen). Tabellen, Schaubilder und grafische Darstellungen werden zur Veranschaulichung und besseren Übersicht eingesetzt. Das 824 Seiten starke Nachschlagewerk enthält rund 700 Diagnosen und 300 therapeutische Verfahren. Eine stichprobenartige Überprüfung der Aktualität verläuft ohne wesentliche Beanstandungen, die umfangreiche Liste der beitragenden Autoren ist durchaus vertrauenserweckend.

Das Therapeutische Wörterbuch ersetzt natürlich nicht die praktische Erfahrung und die kontinuierliche Weiterbildung und sollte daher sicher nicht von Unerfahrenen als Rezeptbuch zur Behandlung/Weiterbildung/Selbstbehandlung mißbraucht werden. Es gewährt jedoch einen breiten Überblick über die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten und Strategien (bei bekannter Diagnose!!) und liefert zusätzliche hilfreiche Tips und Informationen. Für therapeutisch, pflegend und beratend im Bereich der Krankenversorgung Tätige, aber auch z.B. für Mitarbeiter von Krankenkassen und gutachterliche Tätigkeiten ist der neue „Therapie"-Pschyrembel wahrscheinlich eine sinnvolle und lohnende Investition (eine CD-ROM-Version ist in Vorbereitung).

U. Marcus (Berlin)

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 206–211 © Springer-Verlag 1999

V. Thurm[1] · E. Dinger[1] · O. Lyytikäinen[2] · L. Petersen[2] · A. Wiebelitz[3] · D. Lange[4] · R. Fischer[5] · H. Oppermann[5] · D. Mäde[6]
[1]Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Bereich Wernigerode • [2]Robert Koch-Institut, Berlin • [3]Gesundheitsamt des Landkreises Anhalt-Zerbst, Zerbst • [4]Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsamt des Landkreises Anhalt-Zerbst, Roßlau • [5]Hygieneinstitut Sachsen-Anhalt, Magdeburg • [6]Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt, Halle

Infektionsepidemiologie lebensmittelbedingter Campylobacter-Infektionen

Untersuchung eines Ausbruchs in Sachsen-Anhalt mittels epidemiologischer, mikrobiologischer und molekularbiologischer Methoden

Zusammenfassung

Es wird über einen Gastroenteritisausbruch in Sachsen-Anhalt mit 186 Erkrankungen in 6 Kindergärten einer Kreisstadt berichtet, der durch Campylobacter (C.) jejuni verursacht wurde. Die Erkrankten hatten an der Gemeinschaftsverpflegung aus einer Großküche teilgenommen. Die Untersuchung zwecks Ursachenermittlung erfolgte einerseits durch Befragungen von Essenteilnehmern und statistische Auswertung im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie sowie durch lebensmittelhygienische und -technologische Ermittlungen im Bereich der Speisenherstellung. Zum anderen wurden Stuhlproben von Erkrankten, Rückstellproben der Speisen, verwendete tierische Lebensmittel und Proben direkt aus der Tierhaltung mikrobiologisch untersucht. Die vergleichende Subtypisierung der gewonnenen Isolate mittels molekularbiologischer Methoden zeigte eine klonale Identität der C. jejuni-Stämme vom Rind, aus Rohmilch und von den Erkrankten. Offensichtlich unzureichend in der Küche erhitzte kontaminierte Rohmilch als Zusatz zu einer Quarkspeise wurde dadurch als Infektionsquelle ermittelt. Die aus dem gleichfalls verdächtigten Geflügelfleisch isolierten C. jejuni-Stämme zeigten gegenüber den Patientenstämmen deutlich unterscheidbare Feintypisiermuster, so daß das Geflügelfleisch als Infektionsquelle ausgeschlossen werden konnte. Die Untersuchungen unterstreichen die Nützlichkeit interdisziplinären Zusammenwirkens von humanmedizinischen und lebensmittelhygienischen Ermittlungen durch Sachverständige der Human- und Veterinärmedizin und die Aussagefähigkeit spezialisierter infektions-epidemiologischer Laboruntersuchungen bei der Ursachenermittlung lebensmittelbedingter Erkrankungen.

Schlüsselwörter

Campylobacter jejuni · Lebensmittelinfektion · Infektionsepidemiologie · Rohmilch · Molekularbiologische Subtypisierung

Lebensmittelinfektionen durch thermophile Campylobacter-Spezies sind wie viele andere Lebensmittelinfektionen auch weltweit im Ansteigen begriffen [1–3]. Das trifft auch auf die Bundesrepublik Deutschland zu [4–6].

Campylobacter steht als bakterieller Enteritiserreger bei Lebensmittelinfektionen in der Bundesrepublik Deutschland nach den Salmonellen an zweiter Stelle [6–8].

In einer Reihe europäischer (Großbritannien, Holland, Dänemark u.a.), aber auch außereuropäischer Länder (USA, Kanada, Südamerika, Australien) nimmt die Spezies dagegen bereits den ersten Platz der bakteriellen Erregerskala bei Enteritiden ein. Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist dieser Trend steigend. So wurden im I. Quartal 1998 in vier Bundesländern bereits häufiger *Campylobacter spp.* als Salmonellen isoliert [9]. Trotzdem erscheinen Campylobacterinfektionen im gesund-

Dr. V. Thurm
Robert-Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, D-38855 Wernigerode

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 206–211 © Springer-Verlag 1999

V. Thurm · E. Dinger · O. Lyytikäinen ·
L. Petersen · A. Wiebelitz · D. Lange ·
R. Fischer · H. Oppermann · D. Mäde

Epidemiology of food-borne illnesses caused by campylobacter infections

Summary

A report is presented on an outbreak of acute gastrointestinal infections caused by Campylobacter (C.) jejuni. It occurred in Saxony-Anhalt, with a total of 186 cases in 6 kindergartens of a single township. All cases had eaten food from a common source (catering establishment). An investigation into the causes was conducted which involved specific interviews among those who had consumed the meals provided, a statistical evaluation as part of a cohort study and investigations into the conditions of food hygiene and food technology at the level of food preparation. In addition, stool specimens from cases, obligatory samples of the prepared foods, samples of the foods of animal origin used and from animals at the farm of origin were subjected to microbiological examination. Comparative subtyping of the isolates by means of molecular-biological methods demonstrated a clonal identity of the C. jejuni strains from cattle, raw milk and cases. Obviously, contaminated raw milk that had been insufficiently heated in the kitchen and added to a quark dish was found to be the source of infection. The C. jejuni strains isolated from poultry meat that has also been incriminated exhibited fine typing patterns that were clearly distinguishable from those of the patient strains, so that poultry meat could be excluded as source of infection. These investigations have underlined the expediency of interdisciplinary cooperation between the investigational activities of experts in medicine and the value of the evidence provided by specialized laboratory studies when having to establish the causes of food-borne illnesses.

Key words

Campylobacter jejuni • Food-borne illness • Raw milk • Molecular typing patterns

heitspolitischen Interesse der Öffentlichkeit in Deutschland unterrepräsentiert. Die Gründe dafür liegen einmal im Meldesystem nach dem geltenden Bundesseuchengesetz, das eine erregerspezifische Erfassung innerhalb der Meldekategorie „übrige Formen der Enteritis infectiosa“ nicht vorgibt. Weitere Gründe sind in der nicht einfachen bakteriologischen Diagnostik sowie in der bislang unzureichenden Aufklärung der Öffentlichkeit darüber zu suchen.

„Campylobacter steht als bakterieller Enteritiserreger bei Lebensmittelinfektionen in der Bundesrepublik Deutschland nach den Salmonellen an zweiter Stelle [6–8].“

Thermophile Campylobacterspezies, insbesondere *Campylobacter (C.) jejuni* und *C. coli*, kommen bei gesunden Säugetieren (z.B. Rindern) und Vögeln (z.B. Hühnern) als normale Besiedler des Darmes vor. Sie können durch Ausscheidung über den Kot und/oder Kontamination während des Schlachtprozesses, durch den Melkvorgang sowie durch küchentechnische Fehler in verzehrsfertige Lebensmittel gelangen. Vom Menschen werden sie vorwiegend über kontaminierte rohe oder unvollständig erhitzte tierische Lebensmittel aufgenommen. Kontaktinfektionen spielen nur bei Kindern eine Rolle. Daher ist die Campylobacteriose weitestgehend als Lebensmittelinfektion zoonotischen Ursprungs einzuordnen. Bei sporadischen Erkrankungen wird kontaminiertes Geflügel als häufige Infektionsquelle angesehen. Bei Ausbrüchen wurden der Verzehr von Rohmilch sowie das Trinken von Oberflächenwasser in der Literatur genannt [10–12]. In einzelnen Fällen kann der Erreger auch durch Kontakt mit Wildvögeln und Haustieren wie Hunden und Katzen auf den Menschen übertragen werden. Unbeschadet dieser Erkenntnisse sind noch viele Fragen zu Infektionsquellen und -wegen offen und bedürfen weiterer infektionsepidemiologischer Forschung. Anliegen dieses Artikels ist es, anhand eines konkreten Fallbeispiels Wege dazu aufzuzeigen.

Falldarstellung

Am 14.4.1997 wurde dem Gesundheitsamt in Zerbst (Sachsen-Anhalt) das explosionsartige Auftreten von Durchfallserkrankungen zeitgleich in mehreren Kindergärten der Stadt gemeldet. Als einziger Erreger wurde aus dem Stuhl der Betroffenen *Campylobacter jejuni* isoliert. Alle Erkrankten hatten Mittagsmahlzeiten aus einer Großküche des Landkreises Zerbst verzehrt. Die Untersuchung des Ausbruchs erfolgte zunächst durch Zusammenarbeit des Gesundheitsamts und des Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsamtes des Landkreises Anhalt-Zerbst mit dem Hygieneinstitut Sachsen-Anhalt (Magdeburg) und dem Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt (Halle). Wegen der großen Anzahl der Erkrankungen, der Schwierigkeit des Erregernachweises in Lebensmitteln und der komplexen Vielfalt möglicher Infektionsquellen wurden zudem die Arbeitsgruppe „Aufsuchende Epidemiologie“ des Robert Koch-Instituts (RKI) Berlin und die Arbeitsgruppe „Epidemiologie der Lebensmittelinfektionen“ des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) um Mitarbeit gebeten.

Zielsetzung

Ziel der gemeinsamen Untersuchungen war es, mittels epidemiologischer und labordiagnostischer Methoden die Infektionsquelle zu ermitteln, den Übertragungweg zu rekonstruieren und daraus sowohl Maßnahmen im speziellen Fall wie auch allgemeine Empfehlungen für die Ursachenermittlung von Lebensmittelinfektionen und die Prävention von Campylobacter-Erkrankungen generell abzuleiten.

Material und Methoden

Epidemiologie

Die Befragungen bei den Betroffenen hinsichtlich Auftreten, Schwere und Dauer der Erkrankungen sowie zur Einnahme gemeinsamer Mahlzeiten während der für Campylobacteriosen übli-

Tabelle 1
Speisenplan für das Kindergartenessen 07.04.–11.04.1997

Wochentag	Datum	Speisenkomponenten
Montag	07.04.	Grüne Bohnensuppe, Mandelpudding, Schokosoße
Dienstag	08.04.	Fischlies, Kräutersoße, Kartoffelbrei, Kompott
Mittwoch	09.04.	Frikassee, Risotto, Fruchtjoghurt
Donnerstag	10.04.	Linsensuppe, Rotwurst, Quarkspeise
Freitag	11.04.	Bratklops, Kohlrabigemüse, Kartoffeln, Obst

chen Inkubationszeit wurden vom Gesundheitsamt Zerbst durchgeführt. Diese Befragungen wurden ergänzt durch eine retrospektive Kohortenstudie. Sie wurde von der Arbeitsgruppe „Aufsuchende Epidemiologie" des RKI mit Unterstützung des Hygieneinstituts Sachsen-Anhalt und des Gesundheitsamtes Zerbst durchgeführt. Dazu wurden zunächst Erhebungen mittels spezieller Fragebögen bei drei ausgewählten Personengruppen durchgeführt: Eltern der betroffenen Kinder, Mitarbeiter der Kindergärten und weitere Essenteilnehmer (Privatpersonen). Um den wahrscheinlichsten Tag der Exposition zu ermitteln, wurden die Erkrankungsraten der Essenteilnehmer, die an einem bestimmten Tag Speisen eingenommen hatten, mit den Erkrankungsraten derer, die nicht gegessen hatten, verglichen. Die für die Auswahl vorgegebene Falldefinition verlangte, daß eines oder mehrere der folgenden Merkmale von den jeweiligen Personen erfüllt wurden:

- Durchfall (d.h. drei oder mehr ungeformte Stühle pro Tag für mindestens einen Tag),
- drei oder mehr der folgenden Symptome: Erbrechen, Übelkeit, krampfartige Leibschmerzen, Fieber,
- Nachweis von *Campylobacter spp.* im Stuhl.

Die lebensmittelhygienischen und -technologischen Ermittlungen in der Großküche, einer Fleischerei und im Milchviehbestand eines landwirtschaftlichen Betriebes wurden vom Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsamt (VLMÜA) Zerbst unter Beteiligung des BgVV durchgeführt.

Mikrobiologie

Die Untersuchung der Stuhlproben von 186 Erkrankten zum Nachweis von Enteritiserregern erfolgte in einer privaten Laborpraxis sowie im Hygieneinstitut Sachsen-Anhalt (Magdeburg). 40 der dabei erhaltenen Campylobacter-Isolate wurden dem BgVV Wernigerode zur weiteren Typisierung übersandt, zusätzlich noch fünf Isolate aus damit epidemiologisch nicht im Zusammenhang stehenden Einzelerkrankungen für Vergleichszwecke. Die Rückstellprobe des am 11.4. ausgegebenen Essens wurde im Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Halle u.a. auf das Vorkommen von *C. jejuni* kulturell und durch Polymerasekettenreaktion (PCR) mittels für *C. jejuni* und *C. coli* spezifischer Primer untersucht. Des weiteren wurden zwei Geflügelfleischproben, 128 Rohmilchproben (Sammelproben und Einzelgemelke) sowie Kotproben von jeder der 98 Kühe der die Küche beliefernden Milchviehanlage durch das VLMÜA Zerbst gemeinsam mit dem BgVV Wernigerode entnommen und dort bakteriologisch untersucht. Die Anzucht und Identifizierung von *Campylobacter spp.* aus Stuhl und Rinder-Kotproben erfolgte nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie [13], aus Milchproben in Anlehnung an den ISO-Standard [14].

Charakterisierung der *C. jejuni*-Isolate

Die Resistenz gegenüber Nalidixinsäure, Erythromycin, Tetracyclin, Kanamycin, Streptomycin und Gentamicin wurde mittels Agardiffusionstest bestimmt [15]. Die weitere Charakterisierung der *C. jejuni*-Isolate (Feintypisierung) erfolgte mittels Ganzzellproteinmuster- und Multilocusenzymelektrophorese (MLEE) [16], DNA-Fingerprinting mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) [17] unter Verwendung von *Sma*I als Restriktionsenzym und Polymerasekettenreaktion (RAPD-PCR) [18].

Ergebnisse

Epidemiologische und lebensmittelhygienische Ermittlungen

Nach den Ermittlungsergebnissen der Gesundheitsbehörden erkrankten vom 11. bis 23.4.1997 186 (45,1%) von insgesamt 412 Essenteilnehmern (vorwiegend Kinder und Erzieher in sechs Kindergärten) an Durchfall mit Bauchschmerzen und z.T. hohem Fieber. Der Durchfall war bei 16% der Kinder mit Blut vermischt. Drei Kinder wurden zur stationären Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen. Alle Erkrankten hatten an der Gemeinschaftsverpflegung, die von einer Großküche geliefert wurde, teilgenommen. Nach vorangegangenen Erkrankungen von zwei Kindern am Freitag, dem 11.4.1997, begann der eigentliche Ausbruch am Samstag, dem 12.4.1997, und erreichte seinen Höhepunkt am darauffolgenden Montag. Deshalb wurde zunächst die Mittagsmahlzeit vom Freitag (Bratklops, Kartoffeln und Kohlrabigemüse) als Infektionsquelle angesehen (Tabelle 1). Die Untersuchung der Rückstellprobe im Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Halle auf Enteritiserreger verlief jedoch negativ.

In Auswertung der Kohortenstudie erfüllten von 424 befragten Personen 160 die Falldefinition (s. Material und Methoden). Die statistische Analyse der Daten ergab ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die Essenteilnahme am Dienstag (8.4.1997) und Donnerstag (10.4.1997), hier speziell für die Speisenkomponenten Linsensuppe und Rotwurst. Aufgrund der gemeinsam vom VLMÜA und BgVV durchgeführten lebensmittelhygienischen Ermittlungen in der Gemeinschaftsküche und der angeschlossenen Fleisch- und Wurstproduktion waren jedoch sowohl die Linsensuppe wie auch die Rotwurst als Infekti-

onsquelle praktisch auszuschließen. Berücksichtigung fanden dabei insbesondere die ermittelten technologischen Parameter (Zeit/-Temperaturverlauf der Erhitzungsprozesse) und die erregerspezifischen Besonderheiten (Tenazität) von *Campylobacter jejuni*.

Zum Anrühren der Quarkspeise jedoch war nach den Ermittlungsergebnissen des VLMÜ Rohmilch aus einer nahegelegenen Milchviehanlage verwendet worden, die in der Küche „aufgekocht" wurde. Während eine nachträgliche (sekundäre) Kontamination verzehrsfertiger Speisen durch infiziertes Küchenpersonal in Anbetracht negativer Stuhlbefunde unwahrscheinlich war, schlossen die lebensmittelhygienischen Ermittlungen weiterhin eine Kreuzkontamination anderer Speisen während der Zubereitung frischen Geflügels für das am Vortage (9.4.1997) ausgegebene Hühnerfrikassee nicht völlig aus. Sie wurde jedoch aufgrund des Arbeitsablaufs und der örtlichen Trennung in der Küche als eher unwahrscheinlich beurteilt.

Da Rückstellproben der ausgegebenen Speisen nicht mehr verfügbar waren, wurden zur Klärung mittels labordiagnostischer Methoden die o.g. Proben (s. Material und Methoden) entnommen und mikrobiologisch untersucht.

Mikrobiologische Untersuchungen

Bei 115 (61,8%) der 186 Erkrankten wurde *C. jejuni* als einziger Enteritiserreger aus dem Stuhl isoliert. Bei den übrigen Stuhlproben verlief die Untersuchung negativ. In der Rückstellprobe der Gemeinschaftsverpflegung vom 11.4. wurden pathogene Keime nicht nachgewiesen. Aus einer der beiden Geflügelfleischproben, die noch tiefgefroren vorrätig lagen, wurden zwei *C. jejuni*-Stämme angezüchtet. Aus den 128 Rohmilch- und 98 Rinderkotproben konnte in vier bzw. fünf Fällen *C. jejuni* isoliert werden.

Feintypisierung der Isolate

Alle 40 untersuchten *C. jejuni*-Isolate von Erkrankten waren sensibel gegenüber Erythromycin, Nalidixinsäure, Tetracyclin, Streptomycin, Kanamycin und Gentamicin. Sie zeigten sowohl im Ganzzellproteinprofil (Abb. 1) als auch in der MLEE und PFGE (Abb. 2) ein einheitliches Muster. Davon schon im Resistenzmuster deutlich unterscheidbar war eines der beiden Isolate aus Geflügelfleisch durch Resistenz gegenüber Nalidixinsäure und Tetracyclin (Tabelle 2). Auch anhand der Muster ihrer Ganzzellproteine, der Alleloenzyme (Malic enzyme und Isocitratdehydrogenase) sowie mittels Pulsfeldgelelektrophorese (Abb. 2) erwiesen sie sich untereinander als zwei verschiedene Stämme, die sich andererseits beide deutlich von den Patientenisolaten des Ausbruchs unterschieden (Tabelle 2). Dagegen wurden aus drei von vier Rohmilchproben *C. jejuni*-Stämme angezüchtet, die sich in der Feintypisierung mittels der o.g. Methoden als mit dem Ausbruchsstamm identisch erwiesen. Auch die mit ausgewählten Stämmen durchgeführte RAPD bestätigte eindeutig dieses Ergebnis. Die gleichen Muster fanden wir auch bei drei der fünf *C. jejuni*-Isolate aus Rinderkot. Zwei Rinderkot- und ein Rohmilchstamm zeigten jeweils andere Muster.

Tabelle 2
Epidemiologische Feintypisierung ausgewählter *C. jejuni*-Isolate

Material	Anzahl der Isolate	Resistenzmuster	Ganzzellproteinmuster	Enzymmuster		DNA-Fingerprinting	
				ME	ICD	PFGE	RAPD
Stuhlproben Ausbruch	40	sens	2.8.0	4	1	A	A
Stuhlprobe Einzelerkrankung	1	sens	3.1.0	6	2	H	–
Stuhlprobe Einzelerkrankung	1	NAL	2.5.0	2	1	K	–
Rohmilch	3	sens	2.8.0	4	1	A	A
Rohmilch	1	sens	2.8.1	4	1	B	B
Rinderkot	3	sens	2.8.0	4	1	A	A
Rinderkot	1	NAL, ERY	2.8.0	4	1	A	A
Rinderkot	1	sens	2.8.1	4	2	E	
Geflügelfleisch	1	NAL, TET	2.8.2	2	3	C	–
Geflügelfleisch	1	sens	2.8.3	5	1,5	D	–

sens=sensibel; NAL, ERY, TET=resistent gegenüber Nalidixinsäure, Erythromycin bzw. Tetracyclin; ME=malic enzyme, ICD=Isocitratdehydrogenase; PFGE=pulsed field gel electrophoresis, RAPD=random amplified polymorphic DNA analysis.
Die Buchstaben (A, B, C usw.) beim DNA-Fingerprinting charakterisieren jeweils ein bestimmtes elektrophoretisches Bandenmuster in der PFGE und RAPD (s. Material und Methoden). Die Enzymmuster sind mit Zahlen (z.B. Typ 4) in Abhängigkeit von der elektrophoretischen Mobilität der betr. Alleloenzyme (ME, ICD) dargestellt. Der Zahlencode der Ganzzellproteinmuster charakterisiert auf der Basis eines von den Autoren entwickelten Systems (16) Anzahl, Lage und ggf. Intensität von mayor- und minor-Proteinen

Diskussion

Nach heutigem wissenschaftlichem Erkenntnisstand ist von einer klonalen Identität der untersuchten Campylobacter-Stämme auszugehen, wenn sich nach komplexer Auswertung der mittels verschiedener Methoden erhaltenen Typisiermuster übereinstimmende Aussagen ergeben [19]. Genetischer Hintergrund der Anwendung dieser Methoden für epidemiologische Zwecke ist einmal die klonale Vielfalt (Polyklonalität) der das Infektionsgeschehen beherrschenden sowie in Tieren und Lebensmitteln vorkommenden Campylobacter-Stämme. Sie läßt eine relativ sichere Unterscheidung (genetic diversity) epidemiologisch nicht relevanter Isolate (unrelated strains) zu, wie die erhaltenen Ergebnisse unterstreichen.

„Die Campylobacter-Subtypisierung gestattet es, in einem begrenzten geographischen und zeitlichen Rahmen gewonnene Isolate unterschiedlicher Herkunft bei identischen Typisiermustern als gemeinsamen, klonalen Ursprungs zu betrachten [20, 21]."

Mittels Subtypisierung unterscheidbare Stämme können auf dieser Basis als epidemiologisch nicht relevant beurteilt werden. Für die Interpretation der einheitlichen Typisiermuster der 40 von uns untersuchten Patientenisolate aus den Kindergärten läßt diese klonale Identität auf eine für einen Ausbruch charakteristische gemeinsame Infektionsquelle schließen. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis der epidemiologischen Ermittlungen (explosionsartiger Ausbruch der Erkrankungen). Mehrere in der gleichen Region aus Einzelerkrankungen ohne epidemiologischen Zusammenhang mit dem Ausbruch isolierte Campylobacterstämme (Nr. 6 in Abb. 1) erwiesen sich bereits im Ganzzellproteinprofil als davon deutlich different. Das unterstreicht die auch schon in früheren Untersuchungen [22–24] von uns festgestellte diskriminierende Fähigkeit und Eignung dieser Methode zur epidemiologischen Subtypisierung bei *C. jejuni*. Auch Vandamme u.a. [25] fanden verschiedene elektrophoretische Proteinmuster innerhalb einer Campylobacter-Spezies.

Da sich die beiden *C. jejuni*-Stämme aus dem Geflügelfleisch deutlich vom Ausbruchsstamm unterschieden (Abb. 2), konnte dieses Lebensmittel als Infektionsquelle – auch über eine evtl. Kreuzkontamination mit anderen Speisen – ausgeschlossen werden. Dies wiederum steht im Einklang mit dem Ergebnis der lebensmittelhygienischen Ermittlungen (s.o.), die aufgrund der örtlichen Gegebenheiten innerhalb der Küche eine hiervon ausgehende indirekte Übertragung über sekundär kontaminierte Lebensmittel als sehr unwahrscheinlich erscheinen ließen. Gegen eine direkte Infektion über das hergestellte Frikassee hatten bereits die Auswertungen der Kohortenstudie und der vorangegangene Kochprozeß eindeutig gesprochen. Dagegen ist die nachgewiesene klonale Identität von jeweils drei aus Rohmilch und drei aus Rinderkot isolierten *C. jejuni*-Stämmen mit dem Erregerstamm des Ausbruchs unter den ermittelten Umständen eindeutig als laboranalytischer Beweis für dessen Herkunft zu werten. Die mit *C. jejuni* kontaminierte Rohmilch aus der die Großküche beliefernden Milchviehanlage ist somit als Überträger (Vehikel) des infektiösen Agens anzusehen.

Dieser laboranalytisch mittels genetischen Fingerprints geführte Nachweis zeigt die zoonotische Infektkette von den mit Campylobacter besiedelten Milchkühen via Kot und Rohmilch in die Gemeinschaftsküche und von dort über die damit angerührte Quarkspeise zu den Erkrankten auf. Die Kohortenstudie hatte das höchste Infektionsrisiko für das Mittagessen des 10.4.1997 herausgestellt. Das steht miteinander im Einklang.

Schlußfolgerungen

In Auswertung aller vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

1. Der Verzehr roher bzw. unzureichend erhitzter Milch ist ein nicht zu unterschätzendes Risiko für lebensmittelbedingte Campylobacter-Infektionen.
2. Die sinnvolle Kombination zielgerichteter epidemiologischer und lebensmittelhygienischer Ermittlungen bei Patienten und im Bereich der Speisenproduktion mit laboranalytischen Ergebnissen erweist sich als eine geeignete Methode für die Untersuchung von Campylobacter-Ausbrüchen, übertragbar auch auf andere Lebensmittelinfektionen.
3. Mittels molekularer Charakterisierung von Campylobacter-Isolaten aus gezielt entnommenen Proben ist es möglich, mutmaßliche Infektionsquellen und -wege zu verifizieren und infektionsepidemiologische Schlußfolgerungen für die Bekämpfung und

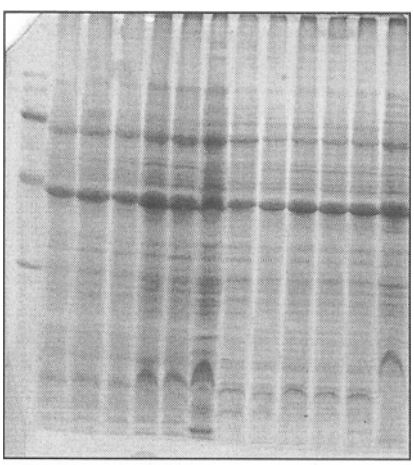


Abb. 1▲ **Ganzzellproteinprofil von C.-Isolaten. *St*=Molekulargew.-Standard; *1–5*=Patienten-Isolate Ausbruch; *6*=Isolat aus Einzelerkrankung anderer Herkunft; *7–9*=Rohmilch-Isolate; *10–11*=Rinderkot-Isolate**

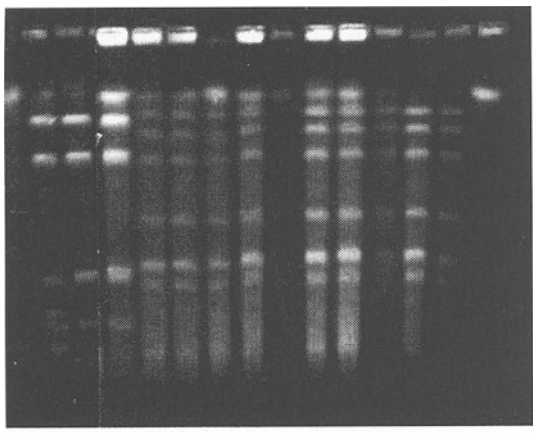


Abb. 2 ▲**DNA Fingerprinting (PFGE) von C. jejuni-Isolaten. *1–3*=Geflügelfleisch-Isolate; *4, 5*=Rohmilch-Isolate; *6–10*=Rinderkot-Isolate; *11–13*=Patienten-Isolate Ausbruch; *St*=Molekulargew.-Standard**

Prophylaxe lebensmittelbedingter Campylobacteriosen abzuleiten.

Optimale Ergebnisse lassen sich bei Ausbruchsuntersuchungen mit Verdacht auf lebensmittelbedingte Infektionen nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der örtlich zuständigen Behörden sowohl des Gesundheits- wie auch des Veterinärwesens unter Einbeziehung von Speziallaboratorien erzielen. Die beiden beteiligten Bundesinstitute verfügen dafür über entsprechendes wissenschaftliches und technisches Fachpersonal sowie über labordiagnostische Möglichkeiten.

Der Gesetzgeber der Bundesrepublik Deutschland hat inzwischen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Infektionsgefahr durch EHEC-Bakterien über rohe tierische Lebensmittel den vom BgVV vorgelegten Forschungsergebnissen der letzten Jahre zur Infektionsgefährdung durch Campylobacter über Rohmilch Rechnung getragen [26]. Die Novellierung des § 18 der Milchverordnung verbietet nunmehr generell die Abgabe von Rohmilch einschließlich Vorzugsmilch ohne ausreichende Erhitzung in Gemeinschaftsküchen an Verbraucher. Damit wurde eine wesentliche Verbesserung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes in diesem Bereich erzielt.

Der Laborarztpraxis Dr. Lorenz in Dessau danken wir für die Überlassung von Campylobacter-Isolaten dieses Ausbruchs. Für die Durchführung der epidemiologischen Ermittlungen in den Kindergärten danken wir Frau Krause, Frau Neumann und Frau Knape vom Gesundheitsamt Zerbst, für die gewissenhaften mikrobiologischen und molekularbiologischen Untersuchungen unseren MTA Frau Geringer, Frau Stöckel und Frau Friedrich.

Literatur

1. Healing TD, Greenwood MH, Pearson AD (1992) **Campylobacters and enteritis.** Reviews in Med Microbiol 3: 159–167
2. Phillips CA (1995) **Incidence, epidemiology and prevention of foodborne Campylobacter species.** Trends in Food Science & Technology 6: 83–87
3. Kaferstein F, Abdussalam M (WHO) **Food safety in the 21. Century.** Vortrag 4th World Congress Foodborne Infections and Intoxications, Berlin, 7.–12. June 1998
4. Rasch G, Apitzsch L, Menzel U (1996) **Wichtige Entwicklungen bei meldepflichtigen bakteriellen Infektionskrankheiten im Jahr 1995.** InfFo Sonderheft A: 20–22
5. Epidemiologisches Bulletin des RKI 3/1997. Statistische Angaben zu ausgewahlten Infektionskrankheiten 1996
6. Epidemiologisches Bulletin des RKI 8/1997. Jahresbericht 1996 uber meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland. Teil 1: Darminfektionen
7. Thurm V, Dinger E (1993) **Epidemiologie der Lebensmittelinfektionen als laborgestützte Infektionsepidemiologie im Bereich der Veterinärmedizin.** Bundesgesundhbl 36: 308–313
8. Pressedienst 06/1998 des Bundesinstituts fur gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinarmedizin: *Campylobacter jejuni* – als Erreger bakterieller Lebensmittelinfektionen vielfach unterschatzt
9. Epidemiologisches Bulletin des RKI 18/1998. Quartalsstatistik und Situationsbericht: Enteritis infectiosa – ubrige Formen
10. Kapperud G, Skyerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J (1992) **Risk factors for sporadic campylobacter infections: results of a case-control study in southeastern Norway.** J Clin Microbiol 30: 3117–3121
11. Wood RC, MacDonald KL, Osterholm MT (1992) **Campylobacter enteritis outbreaks associated with drinking raw milk during youth activities.** JAMA 268: 3228–3230
12. Morgan D, Gunneberg C, Gunnell D, Healing TD, Lamerton S. Soltanpoor N, Lewis DA, White DG (1994) **An outbreak of Campylobacter infection associated with the consumption of unpasteurised milk at a large festival in England.** Eur J Epidemiol 10: 581–585
13. Kist M (1991) **Isolierung und Identifizierung von Bakterien der Gattungen Campylobacter und Helicobacter.** Zbl Bakt 276: 124–139
14. International Organization for Standardization (1994) Draft International Standard ISO/DIS 10272: Microbiology – General guidance for detection of thermotolerant Campylobacter
15. Gaudreau C, Gilbert H (1997) **Camparison of disc diffusion and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* and *Campylobacter coli*.** J Antimicrob Chemother 39: 707–712
16. Thurm V, Dinger E (1994) **Application of subtyping by combined allozyme, whole-cell protein and antibiotic resistance analysis in epidemiological investigations of foodborne infections.** Intern J Food Microbiol 24: 261–271
17. Yan W, Chang N, Taylor DE (1991) **Pulsed-field gel electrophoresis of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli genomic DNA and its epidemiologic application.** J Infect Dis 163: 1068–1072
18. Tichy H-V, Simon R (1994) **Effiziente Analyse von Mikroorganismen mit PCR-Fingerprint-Verfahren.** Bioforum 17: 499–505
19. Gibson JR, Fitzgerald COwen RJ (1995) **Comparison of PFGE, ribotyping and phage-typing in the epidemiological analysis of Campylobacter jejuni serotype HS2 infections.** Epidemiol Infect 115: 215–225
20. Wassenaar TM, Geilhausen B Newell DG (1998) **Evidence of genomic instability in Campylobacter jejuni isolated from poultry.** Appl Environm Microbiol 64: 1816–1821
21. Thurm V et al. **Genetic diversity and clonal relationships of Campylobacter jejuni in poultry flocks.** Epidemiol Infect (im Druck)
22. Thurm V, Teufel P, Dinger E, Bartelt E (1994) **Gemeinschaftsverpflegung als Infektionsquelle eines Campylobacter-jejuni-Ausbruchs.** Jahresbericht des BgVV, S 99–100
23. Thurm V, Dinger E (1996) **Rohmilch in der Gemeinschaftsverpflegung als Infektionsquelle eines *Campylobacter-jejuni*-Ausbruchs in Niedersachsen.** Jahresbericht des BgVV, S 120–121
24. Thurm V, Dinger E (1998) Subtyping of outbreak-related strains as a useful method in the surveillance of Campylobacter infections. Proceedings 4. Weltkongreß Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen Berlin 1998
25. Vandamme P, Pot B, Falsen E, Kersters K, De Ley J (1990) **Intra- and interspecific relationships of veterinary campylobacters revealed by numerical analysis of electrophoretic protein profiles and DNA: DNA hybridizations.** System Appl Microbiol 13: 295–303
26. Bundesgesetz.-bl. 1997 Teil I Nr. 80 vom 09.12.1997

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 212–217 © Springer-Verlag 1999

A. Pöting · B. Wörner
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Kriterien und Verfahren der Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel

Toxikologische und ernährungsmedizinische Aspekte*

Zusammenfassung

Neuartige Lebensmittel müssen nach der „Novel Foods"-Verordnung für den Verbraucher ebenso unbedenklich sein wie vergleichbare herkömmliche Produkte. Um dies sicherzustellen, sind sie vor dem Inverkehrbringen einer gesundheitlichen Bewertung zu unterziehen. In der Regel erfolgt eine Einzelfallbetrachtung auf der Grundlage des Prinzips der substantiellen Äquivalenz. Für die Bewertung sind Informationen zur Toxizität, Allergenität und zu den ernährungsmedizinischen Aspekten notwendig, wobei die Anforderungen von der Art des Lebensmittels sowie der Exposition des Verbrauchers abhängig sind. Die Sicherheit bzw. die potentiellen Risiken neuartiger Lebensmittel, insbesondere der Produkte, die unter Anwendung gentechnischer Verfahren hergestellt wurden, sind gegenwärtig Gegenstand heftiger und kontrovers geführter öffentlicher Diskussionen. Im folgenden Beitrag soll aufgezeigt werden, welche potentiellen Risiken aus wissenschaftlicher Sicht gesehen werden, es werden die Prinzipien und Kriterien der Sicherheitsbewertung erläutert, und anhand von Beispielen wird ausgeführt, welche Informationen und Untersuchungen für den Nachweis der gesundheitlichen Unbedenklichkeit notwendig sind. Nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97 vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten („Novel Foods"-Verordnung) Artikel 3(1) dürfen Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten, die unter diese Verordnung fallen,

- keine Gefahr für den Verbraucher darstellen,
- keine Irreführung des Verbrauchers bewirken und
- sich von Lebensmitteln oder Lebensmittelzutaten, die sie ersetzen sollen, nicht so unterscheiden, daß ihr normaler Verzehr Ernährungsmängel für den Verbraucher mit sich brächte [1].

Vor dem Inverkehrbringen ist daher sicherzustellen, daß die neuartigen Produkte für den Verbraucher gesundheitlich ebenso unbedenklich sind wie traditionell hergestellte Lebensmittel, wobei die Verordnung nicht festlegt, mit welchen Methoden dieser Nachweis erbracht werden soll.

Kriterien der Sicherheitsbewertung

Seit sich die Vermarktung neuartiger Lebensmittel abzeichnet, sind zahlreiche wissenschaftliche Expertengruppen damit beschäftigt, international anerkannte Kriterien für die Sicherheitsbewertung aufzustellen und weiterzuentwickeln. Dieser Prozeß wurde maßgeblich durch Aktivitäten der Welternährungs- und Weltgesundheitsorganisation (FAO und WHO) sowie der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) geprägt. Auch nationale Behörden wie die Food and Drug Administration (FDA) der USA und das Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP), ein Beratungsgremium der zuständigen Ministerien in Großbritannien, haben Richtlinien ausgearbeitet. Zu erwähnen sind darüber hinaus Initiativen des International Food Biotechnology Council (IFBC) und des International Life Sciences Institute (ILSI). Auf der Grundlage dieser Konzepte sowie der bisherigen Erfahrungen hat der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuß der EU-Kommission (Scientific Committee for Food, SCF) eine Stellungnahme zur Bewertung neuartiger Lebensmittel abgegeben. Anhand von Tabellen und strukturierten Bewertungsschemata, sog. Entscheidungsbäumen, wird aufgezeigt, welche Informationen für die gesundheitliche

* Vortrag gehalten auf der Fortbildungsveranstaltung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst vom 11. bis 13. März 1998 in Berlin

Dr. Annette Pöting
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Fachbereich Toxikologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Ernährungsmedizin, Thielallee 88–92, D-14191 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 212–217 © Springer-Verlag 1999

A. Pöting • B. Wörner

Criteria and Procedures of the Safety Evaluation of Novel Foods – Evaluation from the Viewpoint of Toxicology and Nutritional Medicine

Summary

According to the EU Regulation on Novel Foods and Novel Food Ingredients, novel foods have to be as safe for the consumer as comparable conventional products. In order to ensure this, they are subjected to a health evaluation, which is performed on a case-by-case basis according to the principle of substantial equivalence, before they are placed on the market. For this purpose, information concerning toxicity, allergenicity and nutritional aspects is needed and in the individual case the requirements depend on the nature of the food as well as on the potential exposure to the consumer.

Beurteilung der verschiedenen Kategorien neuartiger Lebensmittel notwendig sind. Diese Empfehlungen, die sowohl an die Antragsteller als auch an die nationalen Behörden gerichtet sind, sollen zu einer Harmonisierung der Antragsbewertung innerhalb der Gemeinschaft beitragen [2].

Prinzip der substantiellen Äquivalenz

Aufgrund der Verschiedenartigkeit der neuartigen Produkte können keine einheitlichen Anforderungen gestellt werden, sondern es bedarf in der Regel einer Einzelfallbetrachtung. Die Grundlage bildet das ursprünglich von einer OECD-Arbeitsgruppe formulierte Prinzip der substantiellen Äquivalenz, d.h. die Bewertung erfolgt auf der Basis eines Vergleichs mit einem entsprechenden traditionell hergestellten Produkt [3]. Ein Lebensmittel wird als substantiell äquivalent zu einem vergleichbaren herkömmlichen Lebensmittel angesehen, wenn es sich in der Zusammensetzung seiner Inhaltsstoffe und seinen sonstigen Eigenschaften nicht wesentlich von diesem unterscheidet [4]. Der Umfang der Untersuchungen, die im Einzelfall für den Nachweis der gesundheitlichen Unbedenklichkeit notwendig sind, ist im wesentlichen vom Grad der Äquivalenz abhängig. Man unterscheidet drei Szenarien:

1. Wird festgestellt, daß ein Produkt substantiell äquivalent zu einem vergleichbaren traditionell gewonnenen Lebensmittel ist, kann es als ebenso sicher betrachtet und ohne weitere Untersuchungen akzeptiert werden. Nach der „Novel Foods"-Verordnung muß das Inverkehrbringen lediglich bei der EU-Kommission angemeldet werden (Artikel 5, Notifizierungsverfahren). Beispiele sind aus Zuckerrüben mit integriertem Insektenschutz in hoher Reinheit gewonnener Zucker und Öl aus Samen von Herbizid-tolerantem Raps.

2. Ein Produkt wird abgesehen von einer oder wenigen spezifischen Eigenschaften als äquivalent angesehen. In diesem Fall der teilweisen Äquivalenz kann sich die weitere Bewertung auf die abweichenden Merkmale konzentrieren.

3. Wird weder substantielle noch teilweise Äquivalenz zu einem traditionellen Lebensmittel festgestellt, muß eine umfassende toxikologische und ernährungsmedizinische Bewertung erfolgen. In diese Kategorie fallen z.B. Speiseöle mit gezielt veränderter Zusammensetzung der Fettsäuren und Substanzen mit neuer oder veränderter Molekularstruktur wie Fettersatzstoffe.

Handelt es sich um Lebensmittel, die aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder diese enthalten, ist in jedem Fall eine molekulargenetische Bewertung vorzunehmen. Gegenstand der Beurteilung sind im wesentlichen:

- Eigenschaften des Spender- und Empfängerorganismus der transferierten Gene,
- Eigenschaften des Vektors und die Methode des Gentransfers sowie
- Eigenschaften des transgenen Organismus (Charakterisierung der genetischen Veränderung insbesondere im Hinblick auf Vollständigkeit des Genkonstruktes, Lokalisation und Stabilität, Expression der eingebrachten Gene, Mobilisier- und Übertragbarkeit des genetischen Materials und Antibiotika-Resistenz).

Teilweise äquivalente Produkte

Im BgVV wurden seit Mitte 1996 zehn Anträge auf Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Nutzpflanzen mit neuen agronomischen Eigenschaften wie Herbizid-Toleranz, integriertem Insektenschutz oder männlicher Sterilität geprüft. Sie betrafen Raps, Mais, Sojabohnen und Radicchio rosso sowie daraus zur Verwendung als Lebensmittel gewonnene Produkte. Die Anträge wurden noch auf der Grundlage des gemeinschaftlichen Gentechnikrechts gestellt gemäß Richtlinie 90/220/EWG vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt. Auch nach dieser Regelung ist vor dem Inverkehrbringen eine Abschätzung der Risiken für die menschliche Gesundheit vorzunehmen [5]. Nach den bisherigen Erfahrungen fallen diese transgenen Sorten in die Gruppe der teilweise äquivalenten Produkte (Szenario 2). Aufgrund der zusätzlich eingebrachten genetischen Information werden in den Pflanzen ein bzw. wenige neue Proteine gebildet, abgesehen davon unterscheiden sie sich nicht wesentlich von entsprechenden herkömmlichen Sorten.

Zusammensetzung der Inhaltsstoffe

Die Äquivalenz bzw. der Grad der Gleichwertigkeit muß durch eine der Pflanze angemessene Untersuchung der Zusammensetzung, d.h. der ernährungsphysiologisch und toxikologisch relevanten Inhaltsstoffe im Vergleich zu nicht-modifizierten Sorten, belegt werden. Im wesentlichen sind die Gehalte an Protein, Fett, Kohlenhydraten, Rohfaser, Vitami-

nen, Mineralstoffen und Spurenelementen zu bestimmen, weitere geeignete Methoden können Analysen des Aminosäure- und Fettsäuremusters sein. Darüber hinaus sind die Konzentrationen antinutritiver Faktoren, das sind Substanzen, welche die Resorption und Bioverfügbarkeit von Nährstoffen aus der Nahrung reduzieren, z.B. Protease-Inhibitoren und Phytinsäure, von Bedeutung. Zu den toxikologisch relevanten Inhaltsstoffen zählen z.B. Solanine (Glykoalkaloide) in Nachtschattengewächsen wie Kartoffeln und Tomaten, Glukosinolate und Erucasäure in Raps, pflanzliche Estrogene wie Cumestrol und Genistein in Sojabohnen, Furocumarine in Sellerie und Cucurbitacine in Gurken- und Kürbisgewächsen. Bei der Bewertung ist die natürliche Variationsbreite zu berücksichtigen, die aus unterschiedlichen Standortfaktoren wie Boden-, Klima- und Lichtverhältnissen sowie Erntezeitpunkt, Transport- und Lagerungsbedingungen resultiert. Unterstützt wird der Nachweis der Gleichwertigkeit durch Ergebnisse aus Feldstudien, in denen Parameter wie Wachstum, Morphologie, Blüte- und Erntezeit, Kreuzungseigenschaften und Ertrag untersucht werden.

Wird abschließend festgestellt, daß die transgenen Sorten keine wesentlichen, d.h. keine über die natürlichen Schwankungsbreiten hinausgehenden Unterschiede zu entsprechenden traditionell angebauten Pflanzen aufweisen, kann sich die weitere Bewertung auf die neuen Proteine konzentrieren. Würden allerdings deutliche qualitative oder quantitative Abweichungen festgestellt, wäre das ein Hinweis darauf, daß außer der beabsichtigten gentechnischen Modifizierung unerwünschte Veränderungen aufgetreten sind, die einer weiteren Bewertung zu unterziehen wären.

Neuartige Proteine in Pflanzen

Proteine gehören zu den ernährungsphysiologisch wichtigen Lebensmitteinhaltsstoffen, sie werden täglich in großen Mengen aus unterschiedlichen Quellen aufgenommen, durch Verdauungsprozesse abgebaut und vom Organismus verwertet. Nur wenige lösen nach oraler Aufnahme schädliche Effekte aus. Als potentielle Wirkungen von Proteinen und Peptiden sind vor allem Toxizität und Allergenität in Betracht zu ziehen. Darüber hinaus sind die Umsetzung von Substraten aufgrund enzymatischer Funktion, Enzym-Inhibierung, hormonelle Aktivität sowie die Bindung von Molekülen möglich. In den vom BgVV geprüften Anträgen waren folgende neuartige Proteine zu bewerten:

- Phosphinothricin-N-Acetyltransferase (PAT)
  pat- bzw. bar-Gen aus Streptomyces viridochromogenes bzw. hygroscopicus,
- 5-Enolpyruvylshikimate-3-Phosphatsynthase (CP4 EPSPS)
  EPSPS-Gen aus Agrobacterium sp. Stamm CP4,
- Bacillus thuringiensis-Toxin (CryIA-(b)- oder Btk HD-1-Protein)
  Gen aus Bacillus thuringiensis kurstaki,
- Barnase und Barstar
  barnase- und barstar-Gen aus Bacillus amyloliquefaciens,
- Neomycin-Phosphotransferase Typ II (NPT II)
  npt II-Gen aus Escherichia coli.

Die Aktivität des Enzyms PAT bzw. CP4 EPSPS verleiht den Pflanzen eine erhöhte Widerstandskraft gegenüber nicht-selektiven Herbiziden mit dem Wirkstoff Glufosinate (BASTA®) bzw. Glyphosat (Roundup®). Durch die Bildung des Bt-Toxins in den Pflanzen werden diese vor bestimmten Insekten, den Lepidopteren, geschützt. Die Aktivität des Enzyms Barnase, eine Ribonuklease, in den Pollen führt zu männlicher Sterilität, und die Wiederherstellung der Fertilität erfolgt durch Barstar, einen Barnase-Inhibitor. Dieses System ist von Interesse bei der Herstellung von reinen Hybridlinien. In zwei Fällen synthetisieren die Pflanzen das Enzym NPT-II, das Produkt eines bakteriellen Antibiotika-Resistenz-Gens, das zu Selektionszwecken eingebracht wurde, und Resistenz gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika wie Kanamycin und Neomycin vermittelt.

Beurteilung neuartiger Pflanzenproteine

Die Informationen, die die Antragsteller zum Nachweis der gesundheitlichen Unbedenklichkeit dieser Proteine vorgelegt haben, unterschieden sich z.T. deutlich voneinander, sowohl im Studienumfang als auch in den angewandten Methoden. Dies wurde im BgVV zum Anlaß genommen, die Untersuchungsmethoden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Neuartige Lebensmittel" der Senatskommission zur Bewertung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zu bewerten. Auf der Grundlage der Erfahrungen mit den bisher bearbeiteten Anträgen wurden im Rahmen einer Arbeitsgruppensitzung in Berlin im Januar 1997 Empfehlungen für die Beurteilung neuartiger Proteine in Pflanzen ausgearbeitet [6]:

- Aufgrund der Verschiedenartigkeit neuartiger Proteine können keine allgemeingültigen Forderungen erhoben werden, sondern es bedarf einer Einzelfallbetrachtung.
- Die gesundheitliche Unbedenklichkeit sollte durch eine Kombination einer angemessenen Anzahl von Untersuchungen unterschiedlicher Art nachgewiesen werden. Dazu können dienen:
  - molekularbiologische und biochemische Charakterisierung,
  - Homologievergleiche mit bekannten Toxinen und Allergenen,
  - Untersuchungen zur Stabilität und zum Abbau und
  - Studien zur Toxizität in vivo.
- Notwendig sind auch Angaben über Art und Umfang der Exposition des Menschen.
- Immunologische Methoden zur Bewertung des allergenen Potentials sind weiterzuentwickeln.

Die Proteine müssen umfassend charakterisiert werden, Struktur und Funktion sollten hinreichend bekannt sein. Wird in den Untersuchungen ein in Bakterien synthetisiertes Protein anstelle des pflanzlichen Proteins als Testsubstanz verwendet, muß mit Hilfe von Metho-

den, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen, ein eindeutiger Nachweis funktioneller und struktureller Äquivalenz erbracht werden. Ein Vergleich der Aminosäuresequenz mit den Sequenzen bekannter, in Datenbanken (GenBank, PIR, EMBL, SwissProt) gespeicherter Proteine mittels spezieller Computer-Programme kann eine mögliche Homologie zu bekannten Toxinen und Allergenen anzeigen. Untersuchungen zur Stabilität und zum proteolytischen Abbau sind wichtig im Hinblick auf die Resorption, Toxizität und Allergenität. Sie sollten in adäquaten Modellsystemen unter Bedingungen durchgeführt werden, die den physiologischen Verhältnissen im Verdauungstrakt möglichst nahe kommen und auch die Identifizierung von Abbauprodukten erlauben. Eine Studie zur akuten oralen Toxizität des neuen Proteins ist nicht erforderlich. Statt dessen wird grundsätzlich die Durchführung einer Kurzzeitstudie zur oralen Toxizität (28 Tage-Studie) an Nagern entsprechend den OECD-Standards empfohlen. Fütterungsstudien mit dem gentechnisch veränderten Lebensmittel oder daraus gewonnenen Produkten können die Beurteilung unterstützen, wobei nutritive Imbalanzen zu vermeiden sind. Eine Kombination von Untersuchungen ist notwendig, da die Aussagekraft jeder einzelnen Studie begrenzt ist, und in jedem Fall sollten vollständige Untersuchungsberichte zur Prüfung vorgelegt werden.

Diese Empfehlungen wurden auf dem internationalen „Workshop on the Toxicological and Nutritional Testing of Novel Foods" der OECD in Aussois (5.–8. März 1997) vorgetragen und zur Diskussion gestellt. Sie fanden Eingang in den Ergebnisbericht dieser Veranstaltung, die dem Erfahrungsaustausch unter den OECD-Mitgliedsstaaten sowie der Weiterentwicklung von Strategien und Testmethoden zur Bewertung neuartiger Lebensmittel diente.

Allergenität

Ein Anteil von etwa 1 bis 2% der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland leidet unter Lebensmittelallergien (IgE-vermittelte immunologische Reaktionen), wobei mehr als 90% der Betroffenen mit z.T. schweren Symptomen auf Erdnüsse, Baumnüsse, Sojabohnen, Milch, Eier, Fisch, Krustentiere und Weizen reagieren. Verantwortlich sind bestimmte in diesen Lebensmitteln enthaltene Proteine, von denen bis heute etwa 50 identifiziert und charakterisiert wurden. Bei gentechnisch veränderten Pflanzen konzentriert sich die Bewertung der Allergenität im wesentlichen auf die Quelle des eingebrachten Gens, den Spenderorganismus sowie auf Vergleiche der neuartigen Proteine mit bereits bekannten Allergenen [4, 7].

Dabei werden zwei Szenarien unterschieden:

Stammt das Gen aus einem Organismus, der als allergieauslösend bekannt ist, kann das allergene Potential des gebildeten Proteins durch immunologische Tests abgeklärt werden. Dazu eignen sich immunologische In-vitro-Verfahren wie RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test), ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) und Immunoblotting, für die Seren von Personen benötigt werden, die gegen den Spenderorganismus allergisch sind. Darüber hinaus können In-vivo-Studien, d.h. Skin-Prick-Tests und Plazebo-kontrollierte Provokations-Studien, bei oraler Aufnahme des gentechnisch veränderten Lebensmittels mit Allergikern durchgeführt werden. Durch die genannten Methoden wurde bereits während der Entwicklung einer neuen Sojabohnensorte, in die ein Gen aus der Paranuß eingebracht worden war, festgestellt, daß die Sojabohnen aufgrund der Modifizierung ein allergenes Paranuß-Protein synthetisierten.

Stammt das Gen aus einem Spenderorganismus, der bisher nicht als allergieauslösend bekannt ist, gestaltet sich die Beurteilung schwieriger, da spezielle Methoden oder Tiermodelle, mit denen die Allergenität des Proteins mit Sicherheit vorausgesagt oder ausgeschlossen werden können, derzeit nicht verfügbar sind. Das allergene Potential kann jedoch durch einen Vergleich mit bekannten Allergenen abgeschätzt werden.

Folgende Methoden sollten zur Anwendung kommen:

- Homologievergleich mit bekannten Allergenen,
- Untersuchung der Stabilität unter Bedingungen des Gastrointestinaltraktes,
- Untersuchung der Stabilität gegenüber verarbeitungsbedingten Einflüssen.

Zunächst sollte ein Vergleich der Aminosäuresequenz des fraglichen Proteins mit den Sequenzen aller in Datenbanken gespeicherten bekannten Allergene (Allergene aus pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln, Inhalationsallergene u.a.) vorgenommen werden. Aufgrund der vorhandenen Kenntnisse über Epitope wird dabei eine Abfolge von mindestens acht aufeinanderfolgenden identischen Aminosäuren als immunologisch signifikant angesehen. Mit dieser Methode werden allerdings nur Sequenz-, nicht jedoch Konformationsepitope erfaßt.

Wie kommt die allergene Wirkung zustande?

Eine wesentliche Voraussetzung für die allergene Wirkung ist die Fähigkeit des Proteins bzw. von kleineren, während der Verdauung gebildeten Peptiden, die Darmwand zu passieren. Für ein Protein, das stabil gegenüber Magensäure und enzymatischem Abbau im Gastrointestinaltrakt ist, ist es daher eher möglich, die Darmmukosa zu passieren, als für eines, das rasch abgebaut wird. Die Stabilität von Proteinen kann mit Hilfe von In-vitro-Methoden untersucht werden, z.B. in simuliertem menschlichen Magensaft (SGF), in simulierter Darmflüssigkeit (SIF) sowie in Verdauungssäften von Versuchstieren. Studien in SGF haben gezeigt, daß Allergene aus Eiweiß, Milch, Soja oder Erdnüssen im Vergleich zu nichtallergenen pflanzlichen Proteinen in der Regel deutlich langsamer abgebaut werden, bzw. daß stabile Peptid-Fragmente entstehen.

Die Allergenität eines Lebensmittels kann durch industrielle und häusliche Verarbeitungsprozesse, die Auswirkungen auf die Proteinstruktur haben, ver-

ändert werden. Daher ist auch die Stabilität des neuartigen Proteins gegenüber verarbeitungsbedingten Einflüssen, insbesondere Temperatur und pH-Wert, zu untersuchen, was ebenfalls mittels In-vitro-Methoden erfolgen kann.

Die Konzentration eines Proteins im Lebensmittel (die bekannten Allergene sind in relativ hohen Konzentrationen von 1 bis 80% des Gesamtproteins enthalten) sowie die Glykosylierung, d.h. die Modifizierung der Struktur durch Kohlenhydrat-Seitenketten, sind weitere Kriterien für die Beurteilung des allergenen Potentials.

Die o.g. Proteine, die Gegenstand der Bewertung durch das BgVV waren,

- stammen nicht aus bekanntermaßen allergenen Organismen,
- weisen keine Sequenz-Homologie zu bekannten Allergenen auf,
- werden unter simulierten Bedingungen des Verdauungstraktes schnell abgebaut,
- sind empfindlich gegenüber Temperaturerhöhung,
- haben keine Erkennungssequenzen für die Glykosylierung und
- sind in sehr geringen Mengen im Lebensmittel enthalten (<0,1% des Gesamtproteins).

Aufgrund dieser Befunde ist es unwahrscheinlich, daß die Allergenität des gentechnisch veränderten Lebensmittels durch das neuartige Protein erhöht wird, es kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, daß durch die Modifizierung unbeabsichtigte Veränderungen des endogenen Allergenmusters der Pflanze auftreten können. Für die Sojabohne, die mehrere natürliche allergene Proteine enthält, hat der Antragsteller gezeigt, daß dies nicht der Fall ist. Auf dem Gebiet der Prüfung auf Allergenität wird allerdings weiterer Forschungs- und Entwicklungsbedarf gesehen, was auch in den Empfehlungen der DFG-Senatskommission zum Ausdruck kommt.

Nicht-äquivalente Produkte, z.B. Olestra

Der Fettersatzstoff Olestra soll einen Makronährstoff, d.h. einen wesentlichen Bestandteil der menschlichen Nahrung, z.T. ersetzen und damit einen Beitrag zur Gewichtsreduktion leisten. Chemisch handelt es sich um eine Mischung aus Saccharosepolyestern, synthetisiert aus herkömmlichem Zucker (Saccharose) und 6, 7 oder 8 Resten gesättigter und ungesättigter Fettsäuren natürlicher Herkunft. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Olestra wie Aussehen, Textur, Sensorik, Wasserlöslichkeit und Schmelzpunkt entsprechen weitgehend den Eigenschaften herkömmlicher Nahrungsfette mit entsprechender Zusammensetzung der Fettsäuren. Von besonderer Bedeutung ist die thermische Stabilität, die einen Einsatz auch in Back- und Bratfetten ermöglicht.

Aufgrund ihrer besonderen Struktur können Saccharosepolyester von den fettspaltenden Enzymen (Lipasen) im menschlichen Darm nicht hydrolysiert werden. Olestra ist daher praktisch unverdaulich und energetisch nicht verwertbar, nur geringe Mengen (bis zu 2%) werden resorbiert, in Saccharose und Fettsäuren zerlegt und wie üblich verwertet, der Rest wird unverändert wieder ausgeschieden. Aus der Eigenschaft der Unverdaulichkeit resultiert allerdings auch das Risiko, daß beim Verzehr größerer Mengen die Resorption lipophiler Substanzen behindert wird. Dazu zählen vor allem die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K, Karotinoide sowie andere lipophile Nährstoffe, z.B. essentielle Fettsäuren. Darüber hinaus können gastrointestinale Effekte auftreten.

Notwendige Prüfungen der neuartigen Lebensmittel

An diesem extremen aber realen Beispiel ist erkennbar, wie groß in einzelnen Fällen der Untersuchungsumfang, der zum Nachweis der gesundheitlichen Unbedenklichkeit eines neuartigen Lebensmittels erforderlich ist, ausfallen kann. Wesentlicher Grund für die intensive Prüfung (>150 Studien an verschiedenen Versuchstieren sowie am Menschen) war die vom Produzenten angestrebte Verwendung des Fettersatzstoffes in einer großen Zahl von Produkten, die von Personen aller Altersgruppen, auch von Kindern, verzehrt werden.

Notwendig waren:

- toxikologische Untersuchungen,
- Studien zur Genotoxizität, subchronischen Toxizität, chronischen Toxizität und Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität und Teratogenität sowie zur Toxikokinetik (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Eliminierung) und
- ernährungsmedizinische Untersuchungen,
- Studien zur Resorption von Nährstoffen (Vitamine A, D, E, K, B12, Karotinoide, Folat, Zink, Kalzium, Eisen, Fettsäuren), zur Resorption von lipophilen Arzneimitteln und zu gastrointestinalen Effekten (Abdominalkrämpfe, Diarrhoe, Flatulenz, „anal leakage"-Effekt).

Nach einem langwierigen Verfahren wurde Olestra im Januar 1996 von der amerikanischen FDA zur Verwendung in Lebensmitteln zugelassen, allerdings mit Auflagen. Die Verwendung wurde beschränkt auf salzhaltiges Knabbergebäck wie Kartoffelchips und Kräcker. Den Produkten müssen zur Kompensation von Verlusten fettlösliche Vitamine zugesetzt werden, und die Verwendung von Olestra sowie die möglichen Effekte beim Verzehr müssen auf der Verpackung des Lebensmittels angegeben werden. Darüber hinaus muß der Produzent nach der Markteinführung Studien über den Verbrauch und mögliche Langzeiteffekte durchführen. Die Ergebnisse dieses Post-Marketing-Surveillance-Programms sind der FDA zur erneuten Bewertung vorzulegen [8]. In Deutschland wird Olestra als ein zulassungspflichtiger Zusatzstoff im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) angesehen, bisher wurde kein Antrag auf Zulassung gestellt. Deshalb darf die Substanz zur Verwendung bei der Herstellung von Lebensmitteln gewerbsmäßig nicht in den Verkehr gebracht werden, dieses Verkehrsverbot gilt auch für importierte Erzeugnisse.

Literatur

1. Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 43/1: 14.2. 1997
2. Empfehlung der Kommission vom 29. Juli 1997 zu den wissenschaftlichen Aspekten und zur Darbietung der für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erforderlichen Informationen sowie zur Erstellung der Berichte über die Erstprüfung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlamentes und des Rates (97/618/EG). Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 253/1: 16.9.1997
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1993) **Safety Evaluation of Foods Derived by Modern Biotechnology:** Concepts and Principles, Paris
4. Wörner B, Großklaus R (1997) **Ernährungsmedizinische Aspekte neuartiger Lebensmittel.** Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Tätigkeitsbericht 1997
5. Richtlinie des Rates vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt (90/220/EWG). Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 117/15: 8.5.1990
6. Pöting A (1997) **Gesundheitliche Bewertung von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Pflanzen.** Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Tätigkeitsbericht 1997
7. International Food Biotechnology Council and International Life Sciences Institute -Allergy and Immunology Institute (1996) **Allergenicity of Foods Produced by Genetic Modification.** Critical Reviews in Food Science and Nutrition: 36, Suppl.: CRC Press, Florida, USA
8. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 21 CFR Part 172 (Docket No. 87F-0179), Federal Register, 1996;. 61, 20: 3118–3173

H. Blasius, D. Müller-Römer, J. Fischer
Arzneimittel und Recht in Deutschland

Stuttgart: WVG, 1998. 354 S., 9 Abb., (ISBN 3-8047-1539-7), geb., DM 128,–

H. Blasius, H. Cranz
Arzneimittel und Recht in Europa

Stuttgart: WVG, 1998. 164 S., 7 Abb., (ISBN 3-8047-1540-0), geb., DM 68,–

Arzneimittel und Recht in Deutschland

Immer öfter kommt der Arzt in Klinik und Praxis mit den Vorschriften des Arzneimittelrechts in Berührung. Nicht nur für die klinische Prüfung von Arzneimitteln und die Anwendungsbeobachtung, auch für die tägliche Verordnung, die Rezeptur und den Bezug von Arzneimitteln innerhalb des sich vereinigenden Europas sind deutsche und europäische Verordnungen und Richtlinien, Gesetze und Verträge von zunehmender Bedeutung. Wer sich in das Dickicht aus Gesetzen und Vorschriften einarbeiten will, mußte bislang mit den schwergewichtigen Gesetzeskommentaren vorlieb nehmen. Zusammenfassende und systema-tische Darstellungen der schwierigen Rechtsmaterie sind in der deutschen Literatur Mangelware. Die Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft hat nun mit einem Schlag drei Werke auf den Markt gebracht, die rundum geeignet sind, diesem Mißstand abzuhelfen: Das von Blasius, Müller-Römer und Fischer verfaßte Werk „Arzneimittel und Recht in Deutschland", der von Blasius und Cranz verfaßte Ergänzungsband „Arzneimittel und Recht in Europa" und die „Arzneimittelrecht-CD", in der, herausgegeben von Feiden und Pabel sowohl der Arzneimittelrechtkommentar von Kloesel/Cyran als auch das wichtige Werk von Feiden „Arzneimittelprüfrichtlinien" zusammen mit Abhandlungen und Aufsätzen aus Fachzeitschriften auf einer CD vereinigt sind.

„Arzneimittel und Recht in Deutschland" ist ein ausgezeichnet gegliedertes und verständlich geschriebenes Werk, das nahezu alle Aspekte des Umgangs mit Arzneimitteln in Deutschland berücksichtigt. Die historische Darstellung der Entwicklung des deutschen und europäischen Arzneimittelrechts (Kapitel I und II) führt über den Arzneimittelbegriff (III), die klinische Prüfung (IV) und die Herstellung von Arzneimitteln (V) in das anspruchsvolle Kapitel „Marktzugangsregelungen" (VI), das auch dem Nichtjuristen das Zulassungsverfahren durch den Text und die Grafiken verständlich machen kann. Dabei erweist es sich als besonders hilfreich, daß die Autoren auch stets die Entwicklung und Hintergründe der teilweise komplizierten Verfahren erläutern. Erfreulicherweise beschränkt sich das Werk nicht auf die Regelungen des Arzneimittelgesetzes und die darauf beruhenden Verordnungen, sondern behandelt auch das Heilmittelwerberecht und das Wettbewerbsrecht für Arzneimittel (Kapitel XIV und XV).
Das Kapitel zur Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln in der Gesetzlichen Krankenversicherung (XVII) ist mit 27 Seiten zwar etwas kurz ausgefallen, dafür aber um so verständlicher geschrieben. Angesichts der Vielzahl der Publikationen auf diesem Gebiet erscheint es läßlich, den Problemen dieses Bereichs in einem arzneimittelbezogenen Werk weniger Raum zu geben. Besonders hilfreich sind die zahlreichen Zusammenstellungen relevanter Reformen (z.B. S. 26 zur Entwicklung des geltenden Arzneimittelgesetzes mit den wichtigstem Ziel seiner Novellierungen) oder die grafische Darstellung von Verfahrensabläufen (z.B. S. 218 für das Stufenplanverfahren). Eine wertvolle Ergänzung schließlich sind die jeweils am Ende eines jeden Kapitels aufgeführten „wichtigen Rechtsgrundlagen und Bekanntmachungen" zum jeweiligen Thema.

Arzneimittel und Recht in Europa

Blasius und Cranz haben dem zweiten, mit 164 Seiten wesentlich kleineren Werk den Titel „Arzneimittel und Recht in Europa" gegeben. Obwohl auch im ersten Band auf die europäischen Besonderheiten des Arzneimittelrechts hingewiesen wurde, stellt dieser zweite Band eine wichtige Ergänzung zum Verständnis der Materie dar. Erfreulicherweise haben die Autoren nicht darauf verzichtet, in einem ersten Abschnitt zum Rechtsrahmen der Europäischen Union immerhin 33 Seiten zu formulieren. So wird auch derjenige, der kein Spezialist des Europarechts ist, in die Lage versetzt, den Auswirkungen der europäischen Rechtsetzung für die Bundesrepublik zu folgen.

Im arzneimittelbezogenen Teil bleiben die Autoren der im ersten Band vorgegebenen Systematik treu und führen den Leser vom Arzneimittelbegriff über die klinische Prüfung, Herstellung und Qualitätskontrolle zur Zulassung von Arzneimitteln. Kurze historische Einführungen der Kapitel, Hinweise auf die praktische Relevanz und die Verwendung einer klaren, schlichten Sprache machen das Werk auch für den Nichtjuristen überaus verständlich. Auch hier imponiert die abwechslungsreiche und übersichtliche Darstellung, z.B. über das Zulassungssystem in der Europäischen Union (S. 69), die Abläufe der Zulassungsverfahren (S. 71, 73, 75) und die Hinweise auf Verordnungen und Richtlinien oder Empfehlungen (z.B. zu biologischen und biotechnologischen Produkten, S. 142).

Insgesamt bietet das Werk einen sehr guten Einblick zum Verständnis der Regelungen, die den Arzneimittelmarkt in Europa beeinflussen.

C. Dierks (Berlin)

Caren Weilandt
Menschen mit HIV und AIDS – Ressourcen, Belastung und Bewältigung

Erschienen in der Reihe Ergebnisse sozialwissenschaftlicher AIDS-Forschung, 220 S., Edition Sigma, Berlin (ISBN: 3-89404-683-X)
DM 34,80,-

Caren Weilandt beschäftigt sich in diesem Buch mit der wissenschaftlich sehr interessanten und anspruchsvollen Fragestellung der Beziehungen zwischen psychoszialen Kofaktoren und dem Verlauf einer HIV-Infektion. In der Laiendiskussion ist dieses Thema z.T. emotional hoch besetzt, was bis zu extremen und wissenschaftlich unhaltbaren Positionen führen kann wie der Theorie, eine AIDS-Erkrankung sei letztlich die Konsequenz des „Diagnoseschocks" einer HIV-Diagnose in Art eines „Voodoo-Effektes". Das Verdienst von Caren Weilandt ist es, daß sie sich sehr nüchtern, aber durchaus mit Empathie der sehr komplexen Fragestellung nähert. Kernstück der Auseinandersetzung bildet eine von der Autorin selbst durchgeführte Befragung von 224 HIV-Patienten im Sinne einer Querschnittsuntersuchung, durch welche die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen internen psychischen Ressourcen (u.a. Gesundheitskontrollattributionen, krankheitsbezogene Lösungsstrategien), sozialen Ressourcen (u.a. soziale Unterstützung), extremen psychischen Anforderungen und biomedizinischen Faktoren auf das aktuelle subjektive körperliche und psychische Wohlbefinden analysiert und beschrieben werden.

Vorangestellt wurden der Beschreibung dieser Studie eine Zusammenfassung der Grundlagen der Psychoneuroimmunologie und eine Übersicht zu den bereits vorliegenden Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen psychosozialen Faktoren und Verlauf einer HIV-Infektion.

In einer kritischen Wertung und Diskussion der bisherigen Forschungsergebnisse wird auf deren Uneinheitlichkeit und Widersprüchlichkeit eingegangen, die z.T. damit zusammenhängen, daß „Stressoren" wie eine HIV-Diagnose nicht grundsätzlich negative Auswirkungen haben, sondern daß das individuelle und soziale Copingverhalten auf die Bewertung der HIV-Infektion entscheidenden Einfluß nehmen und es im Prozeß dieser Auseinandersetzung auch zu Neubewertungen kommen kann. Caren Weilandt diskutiert auch eines der Grundprobleme der meist als Querschnittsstudien angelegten Arbeiten, nämlich daß die Richtung von kausalen Beziehungen nicht eindeutig identifiziert werden kann. Konkret heißt dies: sind ungünstige Copingstrategien und psychosoziale Stressoren Ursachen für einen sich verschlechternden Immunstatus oder führt die nicht aufhaltbare und subjektiv erlebte Verschlechterung des Gesundheitszustandes zur Infragestellung der Copingstrategien und verursacht psychosozialen Streß. Selbst in den wenigen vorliegenden Längsschnittuntersuchungen läßt sich diese Frage von Ursache und Wirkung bisher nicht befriedigend beantworten. Es spricht für die Seriosität der Untersuchung, daß einfache Ursache-Wirkungs-Beziehungen nicht behauptet werden. Caren Weilandt entwirft ein differenziertes Bild, welches klarmacht, daß die subjektive Befindlichkeit in erster Linie vom eigenen Bewältigungsverhalten und der zur Verfügung stehenden sozialen Unterstützung abhängig ist. Dieser noch in der Zeit vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapien erhobene Befund dürfte auch und gerade in der Ära der Chronifizierung und Medikalisierung der HIV-Infektion Gültigkeit behalten.

Die Darstellung der physiologischen Mechanismen psychoneuroimmunologischer Wechselwirkungen weist die Richtung, in die weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet gehen könnten. Wenig Anhaltspunkte finden sich bisher für einen Mechanismus der streßinduzierten Reaktivierung einer latenten Virusinfektion. Auch die mittlerweile gewonnenen Erkenntnisse zur Dynamik der HIV-Replikation widersprechen der früher verbreiteten Hypothese einer Viruslatenz. Von größerer Bedeutung dürfte die Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse durch psychosoziale Stressoren sein: chronische Aktivierungen haben hier langfristig immunsuppressive Wirkungen. Tierexperimentelle Untersuchungen [1] und Beobachtungen, die neben einer physischen Exposition auch eine psychosoziale Disposition als Bedingungen und/oder Einflußfaktoren auf die Etablierung einer HIV-Infektion nahelegen [2], ließen sich durch einen solchen Mechanismus eher erklären.

Literatur

1. Capitanio JP, Mendoza SP, Lerche NW, Mason WA (1998) **Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency syndrome.** Proc Natl Acad Sci USA 95: 4714–4719
2. Pant A (1997) **Risiken der HIV-Infektion bei i.v.Drogenkonsumenten**. InfFo III/97: 32–41

U. Marcus (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 219–225 © Springer-Verlag 1999

S. Bigl · L. Müller · G. Pönitz · C. Mickel · B.-M. Klapper
Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen – Standort Chemnitz

Untersuchungen zur Epidemiologie der Borreliose im Freistaat Sachsen 1997

Verbreitung von Borrelia burgdorferi in Zecken

Zusammenfassung

Die Borreliose gewinnt in Sachsen zunehmend an Bedeutung. Mit der vorliegenden Studie sollten für den Freistaat Informationen über den Durchseuchungsgrad von Zecken mit Borrelia burgdorferi sensu lato gewonnen werden. Zur Bestimmung des Durchseuchungsgrades kamen eine PCR-Methode und die direkte Untersuchung von objektträgerfixierten Zecken mittels Immunfluoreszenztest zur Anwendung. Dazu wurden 3234 Zecken aus dem sächsischen Raum und angrenzenden Gebieten gesammelt und untersucht. Der Immunfluoreszenztest erbrachte bei 252 von 1378 Zecken ein positives Ergebnis (18,3%), in der PCR waren von 1856 Zecken 440 mit Borrelia burgdorferi sensu lato durchseucht (23,7%). In 50 Fällen konnte eine Mehrfachinfektion mit zwei verschiedenen Borrelia-burgdorferi-Genospezies nachgewiesen werden. Die Bedeutung dieser Befunde und mögliche Schlußfolgerungen werden diskutiert.

Die zunehmende Bedeutung der Borreliose in Sachsen kommt in den gemeldeten Fallzahlen zum Ausdruck. Nach Einführung der Meldepflicht im Freistaat Ende 1995 (laut SeuchMeldeVO meldepflichtig sind die Erkrankung und der Tod an Borreliose [1]) wurden im Jahre 1996 175 Fälle gemeldet (3,82 Fälle pro 100 000 Einwohner), 1997 waren es 269 Fälle (5,88 Fälle pro 100 000 Einwohner); das entspricht einer Steigerung von 54%. Durch wachsende Sensibilisierung der Bevölkerung finden Zeckenstiche zunehmend Beachtung und es ergeben sich Fragen zu deren Gefährlichkeit. In den neuen Bundesländern wurden bereits verschiedene Untersuchungen zur Ermittlung der geographischen Verbreitung der Zecken, der Befallsrate mit *Borrelia burgdorferi* und zur Charakterisierung von isolierten Borrelienstämmen durchgeführt [2–7]. Ziel dieser Studie war es, für Sachsen aktuelle Informationen zur Risikoabschätzung einer potentiellen Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem Zeckenstich zu erhalten und eine Datengrundlage zur Begründung der Notwendigkeit einer eventuellen Schutzimpfung zu schaffen.

Der Erreger der Lyme-Borreliose wurde 1982 von Burgdorfer in Ixodes-dammini-Zecken nachgewiesen, von Johnson 1984 als neue Borrelia-Spezies beschrieben und zu Ehren von Willy Burgdorfer als *Borrelia burgdorferi* bezeichnet [8]. Eine dominierende Rolle bei der Übertragung von *Borrelia burgdorferi* auf den Menschen spielen Zecken der Gattung Ixodes. Die Übertragung findet in Mitteleuropa hauptsächlich über Ixodes ricinus (Gemeiner Holzbock) statt [9].

Borrelia burgdorferi läßt sich in unterschiedliche Genospezies unterteilen: *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *B. afzelii* und *B. garinii*. *Borrelia burgdorferi VS 116* (*B. valaisiana*) wird von manchen Autoren als eigene Genospezies angesehen. Eine *B. japonica sp. nov.* wurde beschrieben. Als Oberbegriff wird *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) verwendet [9, 10, 11]. Es wurden Möglichkeiten einer serologischen Einteilung unter Benutzung monoklonaler Antikörper beschrieben [12, 13]. Eine Übereinstimmung mit den entsprechenden Genospezies konnte bestätigt werden [14]. Weitere Methoden zur Subklassifizierung sind die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) [15, 16].

Die Mehrheit der Stämme von *Borrelia burgdorferi sensu lato* exprimiert plasmidkodierte Oberflächenproteine wie die „outer surface proteins" Osp A und Osp C. Diese spielen eine wichtige

Dr. S. Bigl
Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen –
Standort Chemnitz, Zschopauer Str. 87,
D-09111 Chemnitz

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz - 1999 · 42: 219–225 © Springer-Verlag 1999

S. Bigl · L. Müller · G. Pönitz · C. Mickel · B.-M. Klapper

A survey on epidemiology of Borreliosis in Saxony in 1997. Infection rate of ticks with Borrelia burgdorferi

Summary

The increasing importance of Lyme-Borreliosis in Saxony was the reason to perform this study with the intention to get information about the infection rate of ticks with Borrelia burgdorferi sensu lato. The infection rate was determined by PCR and testing slide-fixed ticks by immunofluorescence. For this analysis 3234 ticks from Saxony and neighbouring regions were collected and investigated. 252 of 1378 ticks checked by immunofluorescence were positive (18,3%), 440 of 1856 ticks examined by PCR were infected (23,7%). 50 ticks with multiple infection by several genospecies of Borrelia burgdorferi were found. The importance of these findings and possible conclusions are discussed.

Rolle bei der Entwicklung von Impfstoffen [17, 18]. Über eine Mehrfachinfektion von Zecken mit verschiedenen *Borrelia-burgdorferi-sensu-lato*-Genospezies wurde berichtet [19].

Die Durchführung von Einzeluntersuchungen ohne Poolbildung und die Identifizierung der Genospezies mit der PCR in unserer Studie erfolgten mit dem Ziel, eine genauere Bestimmung der Durchseuchungsrate zu ermöglichen, Mehrfachinfektionen von Zecken mit unterschiedlichen *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Genospezies zu erkennen und Hinweise zur Wirksamkeit eines möglichen Impfstoffes zu erhalten.

Material und Methoden

Sammlung der Zecken

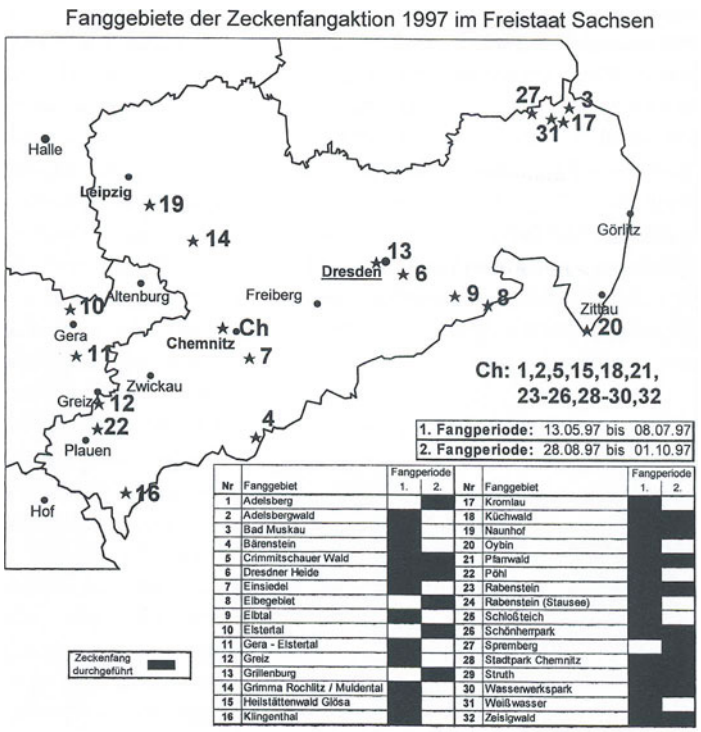
Die Untersuchungen wurden mit Material aus zwei Fangperioden durchgeführt. Die erste Fangperiode reichte vom 13.5. bis 8.7.1997, die zweite Fangperiode erstreckte sich vom 28.8. bis 1.10.1997. Die Verteilung der Fangorte in den beiden Fangperioden ist in Abb. 1 dargestellt.

Die Sammlung der Zecken erfolgte nach der Fahnenmethode durch Schwenken eines weißen Tuches über Gras und Gebüsch mit anschließendem Absammeln der gefangenen Zecken und Überführen in ein Sammelbehältnis (Schraubglas). Dabei wurden Fanggebiet, Uhrzeit und Wetterverhältnisse wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit notiert [8, 20].

Am nächsten Arbeitstag wurden die Zecken nach Entwicklungsstadien (Larven, Nymphen, männliche und weibliche Adulti) sortiert, gezählt und in Untersuchungsgruppen aufgeteilt (Fluoreszenz-Direktpräparat, PCR). In den Fanggebieten Bärenstein und Schloßteich (Chemnitz) konnten keine Zecken gefangen werden.

Anfertigung der Direktpräparate

Zum direkten Nachweis eines Borrelienbefalls der Zecken diente der Immunfluoreszenztest (IFT). Von einzelnen Zecken wurden durch Zerquetschen auf Objektträgern Präparate angefertigt (mit 8 µl PBS), mit Azeton fixiert, getrocknet und bei –20°C eingefroren. Am Untersuchungstag wurden die Präparate aufgetaut und mit je 10 µl eines kommerziellen Humanserums (positives Kontrollserum für Borrelien-IFT, BAG)



Nr	Fanggebiet	Fangperiode 1.	Fangperiode 2.	Nr	Fanggebiet	Fangperiode 1.	Fangperiode 2.
1	Adelsberg		■	17	Kromlau	■	
2	Adelsbergwald	■		18	Küchwald	■	■
3	Bad Muskau	■		19	Naunhof	■	■
4	Bärenstein	■		20	Oybin	■	
5	Crimmitschauer Wald	■	■	21	Pfarrwald	■	■
6	Dresdner Heide	■	■	22	Pöhl	■	
7	Einsiedel	■		23	Rabenstein	■	■
8	Elbegebiet		■	24	Rabenstein (Stausee)	■	
9	Elbtal	■		25	Schloßteich	■	
10	Elstertal		■	26	Schönherrpark	■	■
11	Gera - Elstertal	■		27	Spremberg		■
12	Greiz	■		28	Stadtpark Chemnitz	■	■
13	Grillenburg		■	29	Struth	■	■
14	Grimma Rochlitz / Muldental	■		30	Wasserwerkspark	■	■
15	Heilstättenwald Glösa	■		31	Weißwasser	■	
16	Klingenthal	■		32	Zeisigwald	■	■

Abb. 1 ▲ **Fanggebiete der Zeckenfangaktion 1997 im Freistaat Sachsen**

Tabelle 1
Ergebnisse der Zeckenuntersuchung im Immunfluoreszenztest, erste Fangperiode 1997

Fanggebiet	Zeckenzahl	positiv	negativ	% positiv
Adelsbergwald	45	4	41	8,89%
Crimmitschauer Wald I	20	2	18	10,00%
Dresdner Heide I	26	2	24	7,69%
Einsiedel	17	6	11	35,29%
Elbtal	30	8	22	26,67%
Gera – Elstertal	37	16	21	43,24%
Greiz	20	4	16	20,00%
Grimma Rochlitz/Muldental	107	27	80	25,23%
Heilstättenwald Glösa	46	6	40	13,04%
Klingenthal	51	9	42	17,65%
Küchwald I	37	3	34	8,11%
Naunhof I	30	5	25	16,67%
Oybin	7	1	6	14,29%
Pfarrwald I	162	30	132	18,52%
Pöhl	70	10	60	14,29%
Rabenstein (Stausee)	40	9	31	22,50%
Rabenstein I	30	7	23	23,33%
Schönherrpark II	35	3	32	8,57%
Stadtpark Chemnitz I	30	5	25	16,67%
Struth I	35	6	29	17,14%
Struth II	23	10	13	43,48%
Struth III	7	2	5	28,57%
Wasserwerkspark II	20	7	13	35,00%
Weißwasser	10	0	10	0,00%
Zeisigwald I	60	6	54	10,00%
Gesamtergebnis	**995**	**188**	**807**	**18,89%**

überschichtet, 30 min bei 35°C in feuchter Kammer inkubiert, mit PBS gespült, mit FITC-markiertem Anti-Human IgG von der Ziege (Fluoline G, BioMerieux) überschichtet, 30 min bei 35°C in feuchter Kammer inkubiert und anschließend mit PBS gespült. Abschließend erfolgte nach einer Spülung mit Aqua dest. und Trocknung der Einschluß in Glyzerin-PBS (9:1). Im Anschluß an die Präparation wurde die fluoreszenzmikroskopische Bewertung durchgeführt.

Borreliennachweis in Zecken mit Hilfe der PCR

Zur Extraktion der DNA aus Zecken diente der QIAamp Tissue Kit (Qiagen, Hilden). Dazu wurden Zecken einzeln in einem Eppendorf-Reaktionsgefäß (1,5 ml) in Puffer ATL und Proteinase K homogenisiert und anschließend bei 55°C für mindestens drei Stunden inkubiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte entsprechend dem Protokoll des Herstellers. 15 µl des gesamten DNA-Extraktes (60 µl) kamen für die PCR zum Einsatz. Nach Amplifikation unter den bei Rijpkema [16] beschriebenen Bedingungen wurden die digoxigenierten PCR-Produkte (PCR DIG Labeling Mix, Boehringer Mannheim) mit der Sonde B. burgdorferi sensu lato und PCR-ELISA (DIG-Detection) des gleichen Herstellers nachgewiesen.

Zur Bestimmung genomischer Gruppen sind die spezifischen Sonden für B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, B. afzelii sowie für Zecken aus der ersten Fangperiode VS 116 eingesetzt worden. Als Kontrollen wurden Referenzstämme (*B. burgdorferi sensu stricto* ATCC 35210, *B. afzelii* ATCC 51567 und *B. garinii* ATCC 51991) der American Type Culture Collection (ATCC) eingesetzt.

Untersuchungszahlen nach Methode

In beiden Fangperioden wurden insgesamt 1378 Zecken im Immunfluoreszenztest (IFT) und 1856 Zecken mit der PCR auf eine Durchseuchung mit *Borrelia burgdorferi* untersucht. Damit wurden insgesamt 3234 Zecken im Labor weiterverarbeitet.

Tabelle 2
Ergebnisse der Zeckenuntersuchung im Immunfluorenszenztest, zweite Fangperiode 1997

Fanggebiet	Zeckenzahl	positiv	negativ	% positiv
Adelsberg	10	2	8	20,00%
Crimmitschauer Wald II	10	0	10	0,00%
Dresdner Heide II	40	8	32	20,00%
Elbegebiet	13	2	11	15,38%
Elstertal	61	7	54	11,48%
Grillenburg	25	4	21	16,00%
Küchwald II	30	3	27	10,00%
Naunhof II	32	3	29	9,38%
Pfarrwald II	38	6	32	15,79%
Rabenstein II	47	8	39	17,02%
Schönherrpark I	10	0	10	0,00%
Spremberg	24	10	14	41,67%
Struth IV	10	1	9	10,00%
Wasserwerkspark I	8	4	4	50,00%
Zeisigwald II	25	6	19	24,00%
Gesamtergebnis	**383**	**64**	**319**	**16,71%**

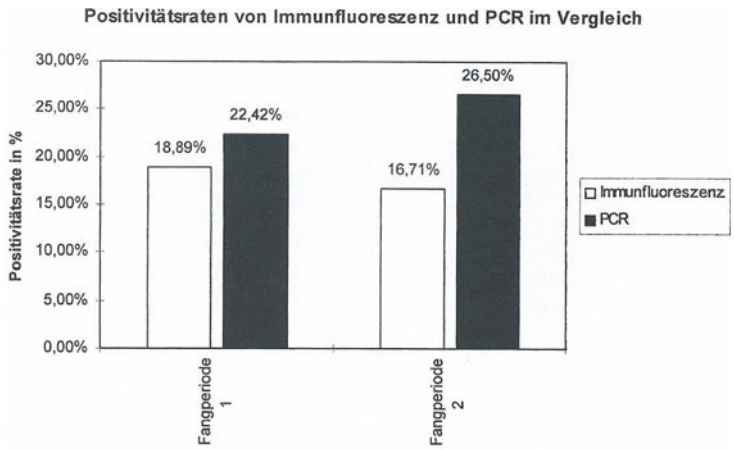


Abb. 2 ▲ **Positivitätsraten der verschiedenen Methoden im Vergleich**

Ergebnisse

Direktpräparate im Immunfluoreszenztest

In der ersten Fangperiode wurde bei 995 untersuchten Zecken in 188 Fällen ein positives Ergebnis festgestellt (18,9%), in der zweiten Fangperiode waren von 383 Zecken 64 positiv (16,7%). Die einzelnen Ergebnisse der ersten und zweiten Fangperiode zeigen die Tabellen 1 und 2. In einem Fanggebiet der ersten Fangperiode (Weißwasser) und in zwei Fanggebieten der zweiten Fangperiode (Crimmitschauer Wald II und Schönherrpark I (beide Raum Chemnitz)) konnte keine Durchseuchung nachgewiesen werden. Die höchsten Durchseuchungsraten wurden in Chemnitz in den Fanggebieten Struth II (erste Fangperiode) mit 43,5% und Wasserwerkspark I (zweite Fangperiode) mit 50% ermittelt. Damit waren in beiden Fangperioden von den untersuchten 1378 Zecken 252 positiv, das entspricht 18,3% (Tabelle 3).

Borreliennachweis in Zecken mit Hilfe der PCR

In der ersten Fangperiode waren von 1271 untersuchten Zecken 285 positiv (22,4%), in der zweiten Fangperiode betrug diese Zahl 155 von 585 Zecken (26,5%). Somit sind von den in beiden Fangperioden insgesamt mit der PCR untersuchten 1856 Zecken 440 positiv (23,7%). Über die beim Borreliennachweis und der Typisierung erzielten Ergebnisse geben die Tabellen 4 und 5 Auskunft. Eine Zusammenfassung mit Darstellung des Anteils der Genospezies und Mehrfachinfektionen an der Gesamtpositivitätsrate bietet Tabelle 6. In jeweils einem Fanggebiet der ersten (Bad Muskau III) und zweiten Fangperiode (Schönherrpark I (Raum Chemnitz)) konnte keine Infektion einer Zecke mit *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden. Die höchsten Durchseuchungsraten wurden im Fanggebiet Struth II (erste Fangperiode) mit 57,1% und im Fanggebiet Rabenstein II (zweite Fangperiode (jeweils Raum Chemnitz)) mit 41,8% ermittelt. Als häufigste Genospezies wurde mit 38% *B. afzelii* als Einzelinfektion nachgewiesen, gefolgt von *B. garinii* (32%), *B. burgdorferi* s.s. (12%) und *B. burgdorferi* VS 116 mit 7% (Tabelle 6).

In 50 Fällen (11%) konnte eine Mehrfachinfektion mit verschiedenen Genospezies festgestellt werden (Tabelle 7). Dabei wurde in 30 Fällen eine Doppelinfektion unter Beteiligung von *B. garinii* und in 20 Fällen die Kombination *B. afzelii* und *B. burgdorferi sensu stricto* nachgewiesen.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Immunfluoreszenztest und PCR

In Tabelle 8 sind die durchschnittlichen Positivitätsraten in Immunfluoreszenz und PCR nach Entwicklungsstadium dargestellt. Dabei war die geringste Positivitätsrate mit 12,9% bei den mit Immunfluoreszenz untersuchten männlichen Adulti der zweiten Fangperiode und die höchste Positivitätsrate mit 40% bei mit PCR untersuchten weiblichen Adulti der zweiten Fangperiode zu verzeichnen. Abb. 2 veranschaulicht zusammengefaßt die Positivitätsraten der Methoden.

Diskussion

Die gleichzeitige Anwendung von Immunfluoreszenz und PCR sollte Rückschlüsse auf die Vergleichbarkeit der Methoden ermöglichen. Dabei wurde ein etwas höherer PCR-Anteil als vorteilhaft angesehen, um die Chance des Nachweises einer Mehrfachinfektion mit verschiedenen Genospezies zu erhöhen (Verhältnis Fluoreszenz zu PCR im Mittel ca. 1:1,3).

Die mit Immunfluoreszenztest und PCR ermittelte Durchseuchung von Larven und Nymphen ist in der Regel geringer als die der Adulti (Tabelle 8). Die Abweichungen können mit der relativ kleinen Zahl der Adulti im Vergleich zu den Nymphen erklärt werden. Der Anteil der positiven Ergebnisse bei der Untersuchung von Zecken aller Entwicklungsstadien liegt bei der PCR höher (Abb. 2). Trotzdem erscheint auch die direkte

Tabelle 3
Zusammenfassung der Ergebnisse der Zeckenuntersuchung im Immunfluoreszenztest, erste und zweite Fangperiode 1997

	Zeckenzahl	positiv	negativ	% positiv
Fangperiode 1	995	188	807	18,89%
Fangperiode 2	383	64	319	16,71%
Gesamtergebnis	**1378**	**252**	**1126**	**18,29%**

Tabelle 4
Ergebnisse der Zeckenuntersuchung mit Hilfe der PCR, erste Fangperiode 1997

Fanggebiet	Zeckenzahl	B. afzelii	B. burgdorferi	B. burgdorferi vs 116	B. garinii s.s. 116	Mehrfachinfektion	gesamt positiv	negativ	% positiv
Adelsbergwald	86	9	1	2	5	3	20	66	23,26%
Bad Muskau I	4	0	0	0	1	0	1	3	25,00%
Bad Muskau II	9	0	1	0	0	0	1	8	11,11%
Bad Muskau III	14	0	0	0	0	0	0	14	0,00%
Crimmitschauer Wald I	19	0	5	0	1	1	7	12	36,84%
Einsiedel	12	0	0	0	2	0	2	10	16,67%
Grimma Rochlitz/Muldental	163	14	0	2	1	2	19	144	11,66%
Heilstättenwald Glösa	106	9	0	1	5	3	18	88	16,98%
Klingenthal	81	8	1	1	7	2	19	62	23,46%
Kromlau II	23	8	0	0	0	0	8	15	34,78%
Küchwald I	44	3	0	1	2	0	6	38	13,64%
Pfarrwald I	91	9	1	2	1	1	14	77	15,38%
Pöhl	120	13	0	10	16	5	44	76	36,67%
Rabenstein (Stausee)	88	4	7	3	10	6	30	58	34,09%
Rabenstein I	30	4	6	1	3	1	15	15	50,00%
Schönherrpark II	84	3	0	4	1	1	9	75	10,71%
Stadtpark Chemnitz I	73	4	0	0	5	2	11	62	15,07%
Struth I	62	6	1	1	2	0	10	52	16,13%
Struth II	49	6	7	0	12	3	28	21	57,14%
Struth III	10	0	1	0	1	0	2	8	20,00%
Wasserwerkspark II	41	4	1	2	6	1	14	27	34,15%
Zeisigwald I	62	3	2	0	2	0	7	55	11,29%
Gesamtergebnis	**1271**	**107**	**34**	**30**	**83**	**31**	**285**	**986**	**22,42%**

Zeckenuntersuchung im Immunfluoreszenzpräparat zur näherungsweisen Bestimmung von Durchseuchungsraten geeignet.

Bei der Untersuchung im IFT sind in den Fangorten Infektionsraten von 0% bis 50% (im Mittel 18,3%) gefunden worden, die mit der PCR nachgewiesene Durchseuchung der Zecken schwankt in unserer Studie zwischen 0% und 57% (im Mittel 23,7%). Hülße et. al. berichteten 1995 über 7,3% infizierte Zecken in Mecklenburg-Vorpommern [3], Maiwald et al. fanden 1995 in Nordbaden Befallsraten zwischen 19% und 44% [21], Dorn et al. ermittelten 1993/94 in Thüringen mittlere minimale Infektionsraten bei Pooluntersuchungen von 10,84% [2]. Allgemein wird von durchschnittlichen Infektionsraten der Zecken zwischen 10 und <35% ausgegangen [22].

Tabelle 5
Ergebnisse der Zeckenuntersuchung mit Hilfe der PCR, zweite Fangperiode 1997

Fanggebiet	Zeckenzahl	B. afzelii	B. burgdorferi s.s.	B. burgdorferi VS 116	B. garinii	Mehrfachinfektion	gesamt positiv	negativ	% positiv
Adelsberg I	45	5	1	n.u.	7	2	15	30	33,33%
Crimmitschauer Wald II	32	2	3	n.u.	1	1	7	25	21,88%
Küchwald II	39	0	0	n.u.	3	0	3	36	7,69%
Pfarrwald II	92	18	3	n.u.	3	1	25	67	27,17%
Rabenstein II	158	18	12	n.u.	25	11	66	92	41,77%
Schönherrpark I	10	0	0	n.u.	0	0	0	10	0,00%
Struth IV	59	1	1	n.u.	8	0	10	49	16,95%
Wasserwerkspark I	40	2	0	n.u.	5	1	8	32	20,00%
Zeisigwald II	110	13	0	n.u.	5	3	21	89	19,09%
Gesamtergebnis	**585**	**59**	**20**	**n.u.**	**57**	**19**	**155**	**430**	**26,50%**

n.u.: nicht untersucht

Tabelle 6
Zusammenfassung der Zeckenuntersuchung mit Hilfe der PCR, 1. und 2. Fangperiode 1997
Mit Darstellung des Anteils der Genospezies und Mehrfachinfektionen zu der Gesamtpositivitätsrate

	Zeckenzahl	B. afzelii	B. afzelii (%)	B. burgdorferi s.s	B. burgdorferi s.s. (%)	B. burgdorferi VS 116
Fangperiode 1	1271	107	38%	34	12%	30
Fangperiode 2	585	59	38%	20	13%	n.u.
Gesamtergebnis	**1856**	**166**	**38%**	**54**	**12%**	**30**

n.u.: nicht untersucht

Untersuchungen in Deutschland haben gezeigt, daß nach einem Zeckenstich in 2,6 bis 5,6% der Fälle mit einer Serokonversion zu rechnen ist [23]. Von April bis September sind Zeckenstiche relativ häufig und bleiben oft unbemerkt [9]. Da wir mit nur vier Ausnahmen in allen 44 Fanggebieten mit Zeckenvorkommen eine Borreliendurchseuchung nachweisen konnten und sich darunter Erholungsgebiete befinden, besteht in Sachsen bei entsprechenden Freizeitaktivitäten ein Risiko, sich durch Zeckenstiche mit *Borrelia burgdorferi sensu lato* zu infizieren.

In den USA befindet sich ein OspA-Impfstoff im klinischen Versuch. In Europa muß wegen des Vorkommens unterschiedlicher Genospezies mit größerer Variabilität der Osp-Proteine wahrscheinlich ein komplexerer Impfstoff entwickelt werden [18, 22]. Mit dem Nachweis von unterschiedlichen *Borrelia-burgdorferi-sensu-lato*-Genospezies in Zecken aus Fanggebieten im sächsischen Raum konnte diese Aussage für das Gebiet des Freistaats bestätigt werden.

Erstmals wurde im untersuchten Gebiet mit Hilfe der PCR das Vorhandensein verschiedener Genospezies in einer Zecke und damit eine Mehrfachinfektion nachgewiesen. Diese könnte bei Zeckenstich zu einer Doppelinfektion beim Menschen führen, die als eine mögliche Ursache für widersprüchliche Ergebnisse bei der Labordiagnose einer Lyme-Borreliose in Frage käme [24, 25].

Herrn Dr. Schönberg (BgVV Berlin) danken wir für die Überlassung von Materialien und Informationen zum Borrelien-Nachweis. Wir danken Herrn Dr. K.-H. Müller, den Mitgliedern der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Schutzimpfungen in Sachsen e.V. (GHUSS), den Helfern bei der Zeckenfangaktion und den an dieser Studie beteiligten Mitarbeitern der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen in Sachsen.

Tabelle 7
Mehrfachinfektionen bei der Zeckenuntersuchung mit Hilfe der PCR, 1. und 2. Fangperiode 1997

	Anzahl der Nachweise
B. afzelli und B. burgdorferi s.s.	20
B. garinii und B. afzelli	14
B. garinii und B. burgdorferi s.s.	5
B. garinii und B. burgdorferi VS 116	11
Summe	**50**

Tabelle 8
Anzahl der mit Immunfluoreszenz und PCR untersuchten Zecken – nach Positivitätsraten und Entwicklungsstadium

	Immunfluoreszenz					PCR				
	Larven	Nymphen	weibliche Adulti	männliche Adulti	alle Stadien	Larven	Nymphen	weibliche Adulti	männliche Adulti	alle Stadien
Fangperiode 1	11	819	76	89	995	20	1053	96	102	1271
positiv %	18,18%	18,44%	18,42%	23,60%	18,89%	0%	21,65%	23,96%	33,33%	22,42%
Fangperiode 2	n.u.	309	43	31	383	n.u.	542	25	18	585%
positiv %	n.u.	14,89%	32,56%	12,90%	16,71%	n.u.	25,83%	40,00%	27,78%	26,50%

n.u.: nicht untersucht (keine Larven gefangen)

B. burgdorferi VS 116 (%)	B. garinii	B. garinii (%)	Mehrfachinfektion	Mehrfachinfektion (%)	gesamt positiv	negativ	% positiv
11%	83	29%	31	11%	285	986	22,42%
n.u.	57	37%	19	12%	155	430	26,50%
7%	**140**	**32%**	**50**	**11%**	**440**	**1416**	**23,71%**

Literatur

1. Verordnung des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales, Gesundheit und Familie über die Erweiterung der Meldepflicht für übertragbare Krankheiten nach dem Bundes-Seuchengesetz. (SeuchMeldeVO) (1995), Sächs. GVBl., 5. Dezember 1995, S 372
2. Dorn W, Jacobi U, Flügel C (1995) **Zum Vorkommen von Borrelia burgdorferi in freilandgefangenen Ixodes-ricinus-Entwicklungsstadien in Thüringen.** In: Süss H (Hrsg) Durch Zecken übertragbare Erkrankungen FSME und Lyme-Borreliose. 3. Potsdamer Symposium, 11. März 1995. Weller, Schriesheim, S 162–174
3. Hülße C, Herrmann H, Oheim S, Schröder LW, v. Stenglin M (1995) **Untersuchungen zur Verbreitung von Borrelia burgdorferi in Mecklenburg-Vorpommern.** Hyg Med 20(7–8): 345–350
4. Jacobi U, Dorn W (1995) **Zum Vorkommen und zur Verbreitung von Zecken (I. ricinus) in Thüringen.** In: Süss J (Hrsg) Durch Zecken übertragbare Erkrankungen FSME und Lyme-Borreliose. 3. Potsdamer Symposium, 11. März 1995. Weller, Schriesheim, S 102–114
5. Lottmann H, Wilske, B, Herrmann H (1996) **Characterization of Borrelia burgdorferi sensu lato strains isolated from Ixodes ricinus in Mecklenburg-Vorpommern, Germany.** Med Microbiol Immunol184: 181–184
6. Schönberg A, Loser C (1993) **Vorkommen von Borrelien im Berliner Raum.** In: Süss J (Hrsg) Durch Zecken übertragbare Erkrankungen FSME und Lyme-Borreliose. 2. Potsdamer Symposium, 13. März 1993. Weller, Schriesheim, S 84–93
7. Schönberg A, Loser C, Gupta S (1995) **Borrelia-burgdorferi-Isolate aus Zecken der neuen Bundesländer und ihre Reaktionen mit monoklonalen Antikörpern.** In: Süss J (Hrsg) Durch Zecken übertragbare Erkrankungen FSME und Lyme-Borreliose. 3. Potsdamer Symposium, 11. März 1995. Weller, Schriesheim, S 155–161
8. Schönberg A, Camey C, Kahl O, Wilske B, Preac-Mursic V, Hovind-Hougen K (1998) **First isolation of borrelia burgdorferi, the agent of lyme borreliosis, from ixodes ricinus (acari: ixodidae) in Berlin (West).** Zbl Bakt Hyg A 268: 487–494
9. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Robert Koch-Institut (Hrsg) (1996) **Lyme-Borreliose – Erkennung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte.** Bundesgesundhbl 39, 11: 436–438
10. Masuzawa T, Suzuki H, Kawabata H, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Yanagihara Y (1995) **Identification of spirochetes isolated from wild rodents in Japan as borrelia-japonica.** J Clin Microbiol 33, 5: 1392–1394
11. Saint Girons I, Gern L, Gray JS, Guy EC, Korenberg E, Nuttall PA, Rijpkema SGT, Schönberg A, Stanek G, Postic D (1998) **Identification of borrelia burgdorferi sensu lato species in Europe.** Zentbl Bakteriol 287: 190–195
12. Schonberg A, Loser C (1994) **Differentiation of borrelia burgdorferi isolates from ticks and humans by different monoclonal antibodies in immunofluorescence.** In: Axford JS, Rees DHE (ed) Lyme Borreliosis. Plenum Press, New York, pp 315–319
13. Wilske B, Preac-Mursic V, Göbel UB, Graf B, Jauris S, Soutschek E, Schwab E, Zumstein G (1993) **An OspA serotyping system for borrelia burgdorferi based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis.** J Clin Microbiol 31; 2: 340–350
14. Will G, Jauris-Heipke S, Schwab E, Busch U, Rößler D, Soutschek E, Wilske B, Preac-Mursic V (1995) **Sequence analysis of ospA genes shows homogeneity within Borrelia burgdorferi sensu stricto and Borrelia afzelii strains but reveals major subgroups within the Borrelia garinii species.** Med Microbiol Immunol 184: 73–80
15. Busch U, Teufel CH, Boehmer R, Wilske B, Preac-Mursic V (1995) **Molecular characterization of borrelia-burgdorferi sensu late strains by pulsed-field gel-electrophoresis.** Electrophoresis 16, 5: 744–747
16. Rijpkema SG, Molkenboer MJ, Schouls LM, Jongejan F, Schellekens JF (1995) **Simultaneous detection and genotyping of three genomic groups of Borrelia burgdorferi sensu lato in Dutch Ixodes ricinus ticks by characterization of the amplified intergenic spacer region between 5S and 23S rRNA genes.** J Clin Microbiol Dec 33; 12: 3091–3095
17. Schoen RT, Meurice F, Brunet CM, Cretella S, Krause DS, Craft JE, Fikrig E (1995) **Safety and immunogenicity of an outer surface protein-A vaccine in aubjects with previous lyme-disease.** J Inf Dis172; 5: 1324–1329
18. Wilske B, Busch U, Fingerle V, Jauris-Heipke S, Preac-Mursic, V, Rossler D, Will G (1996) **Immunological and molecular variability of OspA and OspC. Implications for Borrelia vaccine development.** Infection 24, 2: 208–212
19. Pichon B, Godfroid E, Hoyois B, Bollen A, Rodhain F, Perez-Eid C (1995) **Simultaneous infection of Ixodes ricinus nymphs by two Borrelia burgdorferi sensu lato species: possible implications for clinical manifestations.** Emerg Infect Dis 1; 3: 89–90
20. Gupta SK, Schönberg A, Hiepe T (1995) **Prevalence of ticks in relation to their role as vector of Borrelia burgdorferi under autochthone conditions.** Appl Parasitol 36: 97–106
21. Maiwald M, Petney TN, Brückner M, Krämer C, Röhler B, Beichel E, Hassler D (1995) **Untersuchungen zur natürlichen Epidemiologie der Lyme-Borreliose anläßlich des gehäuften Auftretens von Erkrankungen in einem Vorort einer nordbadischen Gemeinde.** Gesundh Wes 57: 419–425
22. Wilske B, Fingerle V, Hauser U, Rössler D (1997) **Diagnostische Bibliothek – Borrelien.** Lab Med 48, 6: 1–12
23. Kaiser R (1998) **Frühsommermenigoenzephalitis und Lyme-Borreliose-Prävention vor und nach Zeckenstich.** Dtsch Med Wschr 123: 847–853
24. Engstrom S, Shoop E, Johnson RC (1995) **Immunoblot Interpretation Criteria for Serodiagnosis of Early Lyme Disease.** J Clin Microbiol: 419–427
25. Guy EC, Robertson JN, Cimmino M, Gern I, Moosmann Y, Rijpkema SGT, Sambri V, Stanek G (1998) **European Interlaboratory Comparison of Lyme Borreliosis Serology.** Zentbl Bakteriol 287: 241–247

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 226–244 © Springer-Verlag 1999

Bekämpfung bakterieller Infektionen – eine ständige Aufgabe des gesundheitlichen Verbraucherschutzes

Respiratorische Erkrankungen des Kalbes und Zoonosen der Wiederkäuer

Vom 26. bis zum 27. Mai 1998 fand das 15. Jenaer Symposium im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in Jena, Fachbereich BakterielleTierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, statt.
Im Mittelpunkt der Tagung standen die folgenden drei Themenkomplexe:

Respiratorische Erkrankungen
Aktuelle Themen der Kälbergesundheit
Zoonosen der Wiederkäuer.

Die Inhalte der Vorträge sind auf den folgenden Seiten für Sie zusammengefaßt.

Zu drei Themenkomplexen, respiratorische Erkrankungen, aktuelle Themen der Kälbergesundheit und Zoonosen der Wiederkäuer, wurden 25 Vorträge präsentiert, deren Ergebnisse von den über 70 Fachvertretern aus Belgien, Deutschland, den Niederlanden, aus Österreich und der Schweiz diskutiert wurden.
Auf dem Gebiet der Pathophysiologie und Pathogenese von Infektionskrankheiten standen immunologische Vorgänge in der Lunge sowie die Kompensation von azidotischen Stoffwechsellagen im Vordergrund.
Die vorgestellten Probleme der Diagnostik reichten von der Technik der Gewinnung von Probenmaterial aus dem Atemtrakt am lebenden Tier bis zu den Möglichkeiten sowie Grenzen respiratorischer Erkrankungen bei Kälbern und kleinen Wiederkäuern.
Intensiv wurden Fragen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten diskutiert. Im Vordergrund standen dabei die effektive Therapie von Atemwegserkrankungen bei Kälbern, Mechanismen der Resistenzbildung von pathogenen Mikroorganismen gegenüber Antibiotika, ein Situationsbericht zur Resistenzbildung von Mikroorganismen am Beispiel der Pasteurellen gegenüber Florfenicol und Informationen zum Stand und zu Tendenzen bei der Entwicklung bakterieller Impfstoffe gegen respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Rinder.
In diesem Zusammenhang wurde auch auf Probleme der Tierseuchenbekämpfung unter den aktuellen Bedingungen der Landwirtschaft in der Bundesrepublik und anderer Staaten der europäischen Gemeinschaft hingewiesen.
Im Mittelpunkt des Symposiums standen die Infektionskrankheiten der Wiederkäuer mit Zoonosecharakter: Mykosen, Mykobakteriosen, Salmonellosen, die Infektionen mit EHEC, Brucellen und Chlamydien sowie Coxiellen.
Zum sicheren und effektiven Nachweis dieser Erreger wurden Erfahrungen ausgetauscht sowie über die Entwicklung moderner diagnostischer Verfahren berichtet. Als eine wichtige Grundlage zur richtigen Einschätzung der Bedeutung dieser Erreger für den Verbraucherschutz wurden Ergebnisse epidemiologischer Studien diskutiert.
Die Teilnehmer des Symposiums erörterten Vorschläge und Möglichkeiten zur Kontrolle bzw. Bekämpfung von Zoonosen.
Weitere Informationen sind in den beiliegend abgedruckten Zusammenfassungen aller Vorträge zu finden.

Dr. P. Otto

1. Komplex – respiratorische Erkrankungen

Leukozytenverkehr in der Lunge

Zell-Adhäsionsmoleküle sind Strukturen auf der Oberfläche von Körperzellen, die interzelluläre Verbindungen herstellen. Auf diese Art und Weise wird die Formenvielfalt der Fauna überhaupt erst möglich gemacht. Adhäsionsmoleküle spielen darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Signalübermittlung von der Zellumgebung in das Zellinnere und vom Zellinneren nach außen.

Beim Entzündungsgeschehen vermitteln Adhäsionsmoleküle – unter Einfluß von Cytokinen und Chemokinen – das Austreten von Leukozyten in infizierte oder beschädigte Gewebe. Sie stellen Zellkontakte zwischen Immunzellen her und übermitteln Signale, die besonders bei der Aktivierung von Zellen und bei der Antigenerkennung eine Rolle spielen.

Adhäsionsmoleküle der β_2-Integrinfamilie nehmen im Entzündungsgeschehen eine zentrale Rolle ein. Ihre Bedeutung wird in einer erblichen Erkrankung des Immunsystems der Leukozyten-Adhäsions-Defizienz erkennbar. Diese Erkrankung wurde bisher bei Mensch, Rind und Hund beschrieben und zeichnet sich klinisch durch stets wiederkehrende Infektionen vor allem des Atmungs- und Verdauungstraktes aus. Integrine sind entweder überhaupt nicht oder nur in geringer Zahl auf der Leukozytenoberfläche nachweisbar.

Granulozyten betroffener Individuen sind nicht imstande, die Blutbahn zu verlassen und an den Ort einer Noxe zu gelangen. Als Folge der β_2-Integrin-Defizienz sind auch die adhäsiven Eigenschaften von Monozyten und Lymphozyten gestört. Jedoch verfügen diese Zellen über alternative Mechanismen (β_1-Integrine), die das Austreten der Zellen und Zellinteraktionen vermitteln können.

Mit Ausnahme der Lunge können neutrophile Granulozyten in allen übrigen Geweben das Gefäßbett ausschließlich mit Hilfe des β_2-Integrin-abhängigen Mechanismus verlassen. Anhand von Sektionsbefunden bei Individuen mit Adhäsionsdefizienz und im Experiment konnte in der Lunge neben der β_2-Integrin abhängigen auch eine β_2-Integrin unabhängige Emigration von neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Der Mechanismus, den Leukozyten zum Verlassen der Blutgefäße in der Lunge benutzen, scheint dabei vom infektiösen Agens induziert zu werden. Für verschiedene Pathogene (bovines Herpesvirus-1, BVDV) konnte inzwischen nachgewiesen werden, daß sie die Expression und den Aktivierungsgrad von AM modulieren können. Auf diese Weise können sie die Funktionsfähigkeit von Leukozyten beeinflussen und Sekundärinfektionen begünstigen.

Obwohl die Entzündung als solche zur Elimination von Pathogenen oder als Aufräumreaktion erwünscht ist, können überschießende oder zu lang andauernde Entzündungsreaktionen negative Konsequenzen für den Organismus haben. Neuartige Therapeutika befinden sich in der Entwicklung, die durch gezielte Blockade von Bindungsplätzen auf Adhäsionsmolekülen (vor allem der β_1- und β_2-Integrinfamilie) eine Modulation von Entzündungsreaktionen ermöglichen sollen.

K. E. Müller
Department of Large Animal Medicine and Nutrition, Utrecht, University, P.O. Box 80.152, NL-3508 TD Utrecht, The Netherlands

Pathophysiologie der respiratorischen Kompensation von azidotischen Stoffwechsellagen beim Kalb

In Untersuchungen an n=36 Kälbern (Alter: 3–28 d) mit einer systemischen Azidose ($pH_{venös}$: x±s=7,08±0,15; Referenzbereich $pH_{venös}$: 7,33–7,44) prüften wir die Fähigkeit zur respiratorischen Kompensation des gestörten Säuren-Basen-Gleichgewichts.

Die an Durchfall und teilweise an Bronchopneumonie erkrankten Kälber zeigten in n=10 Fällen eine nachweisbare respiratorische Ausgleichsreaktion ($PvCO_2$: <5,3 kPa) ihrer metabolischen Azidose. Bei n=16 Tieren fehlte diese Kompensation ($PvCO_2$: 5,3–6,7 kPa). Weitere n=10 Kälber wiesen zusätzlich zur metabolischen Azidose eine Beteiligung der respiratorischen Säuren-Basen-Komponente ($PvCO_2$: >6,7 kPa) auf. Dieser Umstand hatte eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose zur Folge. Zwischen der vorwiegend metabolischen ($HCO_3^{\emptyset}$-Ionen) und der respiratorischen Komponente ($PvCO_2$) des Säuren-Basen-Status ergab sich bei den Kälbern vor Beginn der Pufferbehandlung die Regressionsgleichung:

$$PvCO_2 = 0{,}1407 \cdot HCO_3^{\emptyset} + 4{,}247 \quad (r = 0{,}4959).$$

Nach erfolgreicher Puffertherapie und gleichzeitiger Volumensubstitution fanden wir folgenden Zusammenhang:

$$PvCO_2 = 0{,}1803 \cdot HCO_3^{\emptyset} + 1{,}8569 \quad (r = 0{,}7434).$$

Daraus wird ersichtlich, daß bei den Tieren die Verminderung der $HCO_3^{\emptyset}$-Konzentration um 1 mmol/l mit dem Absinken des $PvCO_2$ um 0,14–0,18 kPa einherging. Im Vergleich zur respiratorischen Kompensationsfähigkeit einer metabolischen Azidose beim Hund (1 mmol/l $HCO_3^{\emptyset}$ ↓ induzierte $PvCO_2$ ↓ um ca. 0,09 kPa) oder beim Menschen (1 mmol/l $HCO_3^{\emptyset}$ ↓ induzierte $PaCO_2$ ↓ um 0,09–0,12 kPa) reagierten die Kälber beachtlich hoch.

Zusammenfassend lassen unsere Untersuchungsbefunde erkennen, daß Kälber mit azidotischer Stoffwechsellage im bemerkenswerten Umfang zur respiratorischen Kompensation befähigt sind. Bei gemischten Azidosen mit sich im Organismus gegenseitig behindernden Kompensationsreaktionen kann es zum dramatischen Abfall des Blut-pH und damit zur Lebensgefahr für die Tiere kommen. In solchen Fällen ist neben der erforderlichen Volumensubstitution die Behandlung mit geeigneten Puffern, deren Wirksamkeit nicht mit zusätzlicher CO_2-Produktion einhergeht, anzuraten.

J. Berchtold · W. Hofmann
Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin;
H. Hartmann, Institut für Veterinär-Physiologie der Freien Universität Berlin

Beziehungen zwischen Anti-Lipid-A-Antikörpertiter, CRP-Gehalt, Pasteurella-Besiedlung der Nasenschleimhäute und Häufigkeit respiratorischer Erkrankungen bei Kälbern

Im Rahmen von zwei Versuchsprojekten zur Problematik der bakteriellen Atemwegserkrankungen des Kalbes wurden 485 Mast- und Zuchtkälber aus vier verschiedenen Beständen zur Charakterisierung des Erkrankungsverlaufes sowie der Keimdynamik jeweils dreimal beprobt.

Alle Kälber wurden während der entsprechenden Beobachtungszeiträume klinisch auf das Vorliegen von respiratorischen Symptomen untersucht. Zu definierten Zeitpunkten wurden außerdem Nasentupferproben sowie Blutserumproben entnommen. Es wurde die bakteriologische Untersuchung der Nasensekretproben mit anschließender Serotypisierung der isolierten *Pasteurella* (*P.*)-*haemolytica*-Stämme sowie die Bestimmung des Anteils toxinbildender *P.-multocida*-Isolate vorgenommen. Die Blutproben wurden auf ihre Gehalte an Anti-Lipid-A-IgG und CRP untersucht. Die Auswertung der Untersuchungsdaten erfolgte einerseits in Beziehung zum Alter der Tiere und andererseits unter dem Gesichtspunkt des Erkrankungsgeschehens in den einzelnen Beständen. Die Ergebnisse spiegeln altersbedingte und belastungsabhängige Beziehungen zwischen der Höhe der nachgewiesenen Anti-Lipid-A-IgG sowie der CRP-Gehalte wider.

Weiterhin werden Zusammenhänge zwischen dem Nachweis von *P. haemolytica*-Serovar A_1 sowie toxischen *P.-multocida*-Isolaten und dem Auftreten von respiratorischen Symptomen aufgezeigt.

A. Feyerabend · R. Scheller · M. Krüger
Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Vergleichende Untersuchungen verschiedener Entnahmetechniken von Proben aus dem unteren Atemtrakt von Schafen zur mikrobiologischen Untersuchung

Für den Menschen und für verschiedene Tierarten wurde zur Entnahme von Proben aus dem unteren Atemtrakt die bronchoalveoläre Lavage (BAL) entwickelt. Diese Entnahmetechnik ist in der Humanmedizin inzwischen als Routinemethode etabliert und anerkannt. Für die Veterinärmedizin erscheint die BAL allerdings zu zeit- und kostenaufwendig. Deshalb wurden beim lebenden Tier verschiedene andere Techniken zur Probenentnahme aus dem Atemtrakt durchgeführt, wie die Nasal- und Oropharyngealtupfer, die transtracheale Punktion und Spülung sowie die transtracheale Bürste. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen von bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeiten (BALF) mit denen transtrachealer Bürstenproben derselben Schafe untersucht.

Material und Methoden

Die BAL wurde an wachen stehenden Schafen durchgeführt. Wir benutzten das Fiberoptikkoloskop GIF XP 20 (Olympus optical Co. (Europa) GmbH, Hamburg) mit einer Dicke von 7,9 mm und einer Arbeitslänge von 1 m bei er-

wachsenen Schafen. Als Spüllösung wurde 37°C warme 0,9%ige NaCl-Lösung verwendet. Vor Beginn der Bronchoskopie wurde die Umgebung der Nasenöffnungen trocken gereinigt und eine Oberflächenanästhesie der Nasenschleimhaut mit 5 ml 4%iger Lidocain-HCl Lösung (Xylocain 4%®) durchgeführt. Das Endoskop wurde via Nase, Larynx, Trachea soweit wie möglich in den Bronchialbaum vorgeschoben, so daß die Endoskopspitze den jeweiligen Bronchus in „wedge-Position" verschloß. Anschließend wurde die Spülung über den Arbeitskanal des Endoskopes mit fünf Fraktionen à 20 ml 0,9%iger NaCl-Lösung vorgenommen und fraktioniert abgesaugt. Als einfachere Probengewinnungsmethode wurde die transtracheale Punktion und Zytobürsten-Entnahme angewandt und zur fiberoptisch gewonnenen BAL in Beziehung gesetzt.

Zur Punktion wurde der Hals im distalen Drittel über der Trachea rasiert, gereinigt und desinfiziert und eine subkutane Lokalanästhesie gesetzt. Mit einer 20-Gauge-Hohlnadel wurde die Trachea zwischen zwei Trachealringen punktiert. Die kleinen für die endoskopische Entnahme von Zytoproben entwickelten Bürsten wurden via Punktionskanüle blind in den unteren Atemtrakt vorgeschoben. Mit dieser Technik konnten in jedem Fall Schleim oder Zytoproben aus der Trachea und den tieferen Atemwegen gewonnen werden. Die BALF und die Bürstenproben wurden mit Routinemethoden kulturell bakteriologisch untersucht.

Ergebnisse

Bei 43 Schafen wurden sowohl Proben mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL) als auch mittels transtrachealer Zytobürste (TTZB) entnommen. In den TTZB-Proben wurden im Vergleich zu den BALF eine um etwa 14% höhere Anzahl an Isolaten nachgewiesen. Mittels Zytobürste wurden koagulasenegative Staphylokokken, *Xanthomonas maltophilia*, verschiedene Pseudomonas- und Bacillus-Arten 50–60% öfter als aus den BALFs isoliert. Einige Keimarten mit potentieller bzw. fraglicher Pathogenität wurden in der BAL wesentlich häufiger als in der Zytobürste nachgewiesen. So enthielten z.B. die BALF in 47% bzw. 67% der Untersuchungen α-hämolysierende Streptokokken und *Pasteurella haemolytica*, die dagegen in den Zytobürsten nur in 26% bzw. 54% der Untersuchungen nachgewiesen werden konnten. Auf der anderen Seite war die Keimvielfalt bei transtrachealer Zytobürste etwas geringer als bei der BAL. So gelang in der Bürste der Nachweis von 18 Arten und in der Lavage von 21 Arten. 17 von ihnen konnten gleichzeitig aus der Zytobürste und der BALF isoliert werden. Bei Betrachtung der Ergebnisse am Einzeltier fällt auf, daß die Übereinstimmung der Keimarten aus der BAL und der Zytobürste mit dem Grad des Keimgehaltes anstieg. Statistisch wurde nach einem Scoring der mikrobiologischen Befunde der einzelnen Schafe eine hochpositive Korrelation ($r=0{,}723$, $p<0{,}001$, $n=43$) zwischen den Proben aus der BALF und aus der TTZB nachgewiesen.

Diskussion

Bei den Versuchen hat es sich gezeigt, daß die bronchoalveoläre Lavage mittels flexiblem Endoskop eine einfache und praktikable Methode zur Gewinnung von Proben aus dem unteren Atemtrakt ist. Bei Schafen kann bzw. sollte diese Methode ohne Sedierung, sondern lediglich unter lokaler Anästhesie durchgeführt werden. Die Proben können zielgerichtet aus bestimmten Lungenarealen gewonnen werden. Die gewonnenen Proben können nicht nur kulturell mikrobiologisch sondern quantitativ zytologisch untersucht werden. Um Verunreinigungen weitgehend zu vermeiden, empfiehlt es sich, durch den Arbeitskanal des Endoskopes einen Spülschlauch vorzuschieben und die Spülung über diesen Schlauch vorzunehmen. Entscheidende Nachteile sind die hohen Anschaffungskosten für die Endoskopie sowie die zeitaufwendige Reinigung und Desinfektion der Endoskope. Im Gegensatz dazu sind die Anschaffungskosten für die Durchführung einer transtrachealen Bürste relativ gering. Wie die Ergebnisse zeigen, beinhaltet diese Methode die Gefahr, daß gehäuft Verunreinigungen der Proben auftreten. Für zytologische Untersuchungen sind die Proben nur bedingt geeignet, da Blutbeimengungen kaum vermieden werden können. Außerdem werden pathogene Keime nicht mit der gleichen Sicherheit nachgewiesen wie bei der BAL. Allerdings besteht eine sehr enge Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Probenarten, und für klinische Belange ist bedeutend, daß die Wahrscheinlichkeit, mit beiden Probenarten die gleichen Keimarten nachzuweisen, mit dem Grad der Besiedelung zunimmt. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint die transtracheale Bürstenprobe für klinische Belange ein brauchbares Verfahren. Für experimentelle Untersuchungen ist jedoch die BALF empfehlenswert.

M. Ganter
Außenstelle für Epidemiologie in Bakum der Tierärztlichen Hochschule Hannover, und T. M. Worku, Klinik für kleine Klauentiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Klinische, sonographische und pathologisch-anatomische Befunde bei Kälbern mit Bronchopneumonie

Zum Vergleich der Befunde von Auskultation und Ultrasonographie der Lunge wurden im Zeitraum von Juni 1996 bis September 1997 18 Kälber im Alter zwischen sieben Tagen und 4,5 Monaten an der II. Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht. Um eine subjektive Beeinflussung der Befunderhebung auszuschließen, wurden Auskultation und Ultraschalluntersuchung unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Personen durchgeführt. 15 der 18 Tiere wurden anschließend eingeschläfert und seziert. Die Befunde von Auskultation und Ultrasonographie wurden (bezogen auf Lungenhälften) miteinander und mit den Sektionsbefunden verglichen.

Beide Untersuchungsmethoden erwiesen sich als geeignet zur Feststellung von Lungenverdichtungen. Das sogenannte „Röhrenatmen" bei der Auskultation bzw. ein schwach echogenes körniges Muster bei der Ultrasonographie sprechen für Verdichtungen des Lungengewebes im betreffenden Bereich. Die Möglichkeit, Pleuraergüsse festzustellen, ist eingeschränkt. Bei der Auskultation wurde in elf Fällen (von 19) und bei der Ultrasonographie in 15 Fällen ein durch die Sektion nachträglich gesicherter Pleuraerguß diagnostiziert. Der Charakter des Ergusses ist nur mittels Ultraschalluntersuchung näher zu bestimmen.

In den Bezirken mit schwach echogenem fein- bis mittelkörnigem Muster (Verdichtungen) wurden zum Teil folgende zusätzliche ultrasonographische Befunde erhoben:

- aerogenes Bronchogramm (meist bei fibrinöser Pleuropneumonie),
- flüssiges Bronchogramm (bei eitriger Sekretion),
- anechogene Gebilde (Abszesse).

Die Ergebnisse zeigen, daß die Lungenauskultation im Rahmen der klinischen Untersuchung bei entsprechender Erfahrung für eine Diagnose- und Prognosestellung bei Lungenerkrankungen von Kälbern ausreichend ist. Um die Menge und den Charakter eines Pleuraergusses sowie fortgeschrittene pathologische Prozesse in der Lunge sicherer zu diagnostizieren, ist im Einzelfall die zusätzliche ultrasonographische Untersuchung eine sinnvolle Methode.

R. Sobotka · A. Schade · G. Rademacher
I. Medizinische Tierklinik, München

Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik respiratorischer Erkrankungen beim Kalb

Entnahme von Probenmaterial am lebenden Tier

Die diagnostische Wertigkeit von im respiratorischen System gewonnenem Probenmaterial beschränkt sich in der Regel auf die Lokalisation der Probenentnahme.

- Die mit Hilfe von ***Nasentupfern*** zu erfassenden mikrobiologischen Befunde lassen nur eine geringe Korrelation zur Besiedlung oder Infektion des Lungengewebes erwarten.
- ***Tracheo-bronchiale Lavageproben*** repräsentieren bevorzugt die Gegebenheiten in den großen Atemwegen und können insbesondere bei Bronchitiden wertvolle Informationen zum beteiligten Erregerspektrum liefern.
- Gesicherte Informationen über die peripheren Bereiche der Lunge (z. B. bei Bronchiolitis oder Pneumonie) sind mit Hilfe der ***broncho-alveolären Lavage*** oder der ***Lungenbiopsie*** zu gewinnen. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß die einzelnen Segmente der Rinderlunge bindegewebig voneinander abgegrenzt sind, so daß diagnostische Aussagen nur das gespülte bzw. bioptierte Lungensegment betreffen und – im Gegensatz zur menschlichen Lunge – nicht auf das gesamte Organ übertragbar sind.
- Ein neues Verfahren zur nichtinvasiven Gewinnung von Probenmaterial aus dem Respirationstrakt stellt die Gewinnung von ***Atemkondensat*** dar. Hierbei wird die Ausatemluft über eine Kühlfalle geleitet und ausgefroren. In dem Kondensat können verschiedene nichtgasförmige Substanzen pulmonalen Ursprungs (z.B. Entzündungsmediatoren) qualitativ und quantitativ untersucht werden.

Diagnostik am Patienten

- Das Kernstück einer jeden Diagnostik respiratorischer Erkrankungen stellt die ***klinische Untersuchung*** des/der erkrankten Tiere(s) dar. Hierbei sollten mindestens einmal täglich die Körpertemperatur und – wenn ein visuelles Beobachten der Tiere während deren Ruhephasen möglich ist – die Atmungsfrequenz erfaßt werden. Insbesondere die Ruhe-Atmungsfrequenz ist ein sehr sensitiver Parameter zur

Beurteilung des Gesundheitsstatus des respiratorischen Systems.

- Mit Hilfe von Methoden zur ***Lungenfunktionsdiagnostik*** werden Kenngrößen der Ventilation und der Atmungsmechanik (z.B. Atemzugsvolumen, Strömungswiderstände der Atemwege) erfaßt. Störungen des Gastransportes innerhalb des respiratorischen Systems können somit quantifiziert und differenziert werden. Nicht in jedem Falle postmortal nachweisbar (z.B. Bronchospasmen bei viralen Infektionen), können funktionelle Einschränkungen der Atmung beim erkrankten Tier zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.
- Die Folgen einer Lungenfunktionsstörung für die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus lassen sich mit Hilfe der Blutgasanalyse einschätzen. Hierfür eignet sich ausschließlich arterielles Blut. Eine Korrektur der üblicherweise bei 37°C gemessenen O_2- und CO_2-Partialdrücke auf die aktuelle Körpertemperatur des Tieres ist unverzichtbar.
- Beim Vorhandensein der technischen Voraussetzungen können bildgebende Verfahren (wie Röntgen- oder Ultraschalldiagnostik) das diagnostische Spektrum entscheidend ergänzen. Der diagnostische Wert bildgebender Verfahren besteht insbesondere in der Möglichkeit, das Ausmaß bzw. die räumliche Ausdehnung von pneumonischen Veränderungen in vivo einschätzen zu können. Die Nachweisbarkeit pneumonischer Veränderungen hängt von deren Intensität und Lokalisation ab. Nur die heftige exsudative Pneumonie in größeren Abschnitten ist mit einer durchgehenden Konsolidierung des Lungengewebes verbunden. Bei den häufig vorkommenden interstitiellen Pneumonien oder katarrhalischen Bronchopneumonien verbleiben mehr oder weniger gut belüftete Zonen, in denen die Ultraschallwellen reflektiert werden und der sonographische Nachweis folglich erschwert ist.

P. Reinhold · B. Rabeling · H. Günther · D. Schimmel
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen", Jena

Effektivere Therapie von akuten Atemwegserkrankungen beim Kalb mit Bisolvon®

Bromhexinhydrochlorid, der Wirkstoff des Sekretolytikums Bisolvon® (Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim), findet seit langer Zeit in der Human- und Veterinärmedizin Anwendung zur Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes. Da eine alleinige Antibiotikatherapie oft nicht ausreichend ist, hatten vorliegende Untersuchungen zum Ziel, die klinische Wirksamkeit einer kombinierten parenteralen und oralen Bisolvon®-Therapie bei gleichzeitiger Verabreichung von Antibiotika bei Kälbern mit akuten Atemwegserkrankungen zu prüfen. Zu diesem Zweck sind fünf kontrollierte klinische Prüfungen mit insgesamt 784 Tieren durchgeführt worden. Bei Einbeziehung in die Studie wurden die Tiere randomisiert einer von zwei Behandlungsgruppen zugeordnet. Beide Gruppen erhielten eine antibiotische Behandlung mit entweder Oxytetracyclin, Enrofloxacin, Cefquinom, Ceftiofur oder Florfenicol. Die Bisolvon®-Gruppe wurde zusätzlich über fünf Tage mit Bisolvon® behandelt (i.m. am Tag 1; oral an den Tagen 2 bis 5).

Klinische Untersuchungen erfolgten vor, während und nach Abschluß der Behandlung. Der klinische Gesamtindex – eine Summation der respiratorischen Parameter Atemfrequenz, Nasenausfluß, spontaner Husten, Lungengeräusche und Dyspnoegrad sowie der allgemeinen Parameter Fieber, Verhalten und Futteraufnahme – war nach Beginn der Behandlung bis auf jeweils eine Ausnahme in zwei Prüfungen zu jedem Zeitpunkt in der Bisolvon®-Gruppe signifikant niedriger als in der mit Antibiotikum alleine behandelten – einer geringeren klinischen Symptomatik entsprechend. Der Anteil an Tieren, die noch über das Ende des Behandlungs- und Beobachtungszeitraumes hinaus therapiert werden mußten, war in allen fünf Prüfungen signifikant kleiner in der zusätzlich mit Bisolvon® behandelten Gruppe.

Dieses Ergebnis zeigt eine schnellere Besserung des klinischen Krankheitsbildes im Sinne einer Heilungsbeschleunigung an und läßt die Schlußfolgerung zu, daß zusätzlich zu einem Antibiotikum verabreichtes Bisolvon® eine effektivere Therapie von akuten Atemwegserkrankungen des Kalbes darstellt.

H. Schmidt · H. Philipp · U. Hamel
Boehringer Ingelheim; Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein

Tetracyclinresistenz bei Pasteurellen – Beteiligung von Plasmiden und Transposons

Bei Pasteurellen wurden bislang vier verschiedene Tetracyclinresistenzgene nachgewiesen, die den Hybridisierungsklassen B, D, H und M angehören. Die Genprodukte der Gene *tet*(B), *tet*(D) und *tet*(H) kodieren für membranständige Effluxproteine, die einen aktiven Transport der Tetracycline aus der Bakterienzelle bewerkstelligen. Das *tet*(M)-Genprodukt repräsentiert ein ribosomales Schutzprotein, welches die Bindung der Tetracycline an ihren ribosomalen Wirkort sterisch behindert. Das Gen *tet*(B) wurde ursprünglich auf dem nicht-konjugativen, 9,3 kbp großen Transposon Tn*10* gefunden. Dieses Tetracyclinresistenzgen ist weit verbreitet bei gramnegativen Bakterien und wurde bislang unter anderem bei Vertretern der Genera Escherichia, Salmonella, Shigella, Proteus und Yersinia, aber auch Vibrio und Haemophilus nachgewiesen. Das Gen tet(D) wurde bei Pasteurella piscicida als Bestandteil einer plasmidkodierten, transposonähnlichen Struktur isoliert, welche von Insertionselementen des Typs IS*26* flankiert war und neben dem *tet*(D)-Gen auch ein Kanamycinresistenzgen enthielt. Tetracyclinresistenzgene dieser Hybridisierungsklasse kommen auch bei *Salmonella ordonnez, Aeromonas hydrophila* und *Edwardsiella tarda* vor.

Das Gen *tet*(M) wurde erstmals als Bestandteil des konjugativen, 18 kbp großen Transposons Tn*916* nachgewiesen. Gene der Hybridisierungsklasse M wurden bislang bei einer Vielzahl grampositiver und gramnegativer, aerober und anaerober Bakterien gefunden und gehören zu den am weitesten verbreiteten Resistenzgenen. Das Gen *tet*(H) wurde auf dem 4,4 kbp großen, nicht-konjugativen Transposon Tn*5706* nachgewiesen, das komplett oder partiell als Plasmidintegrat oder chromosomales Integrat vorliegen kann. Im Gegensatz zu allen anderen *tet*-Genen scheinen Gene der Hybridisierungsklasse H hinsichtlich ihres Vorkommens auf Pasteurellen beschränkt zu sein.

Die Daten zur Tetracyclinresistenz der Pasteurellen deuten darauf hin, daß Pasteurellen mit anderen Bakteriengenera einen gemeinsamen Resistenzgenpool besitzen, innerhalb dessen die auf Plasmiden oder Transposons lokalisierten tet-Gene ausgetauscht werden können.

C. Kehrenberg · Ch. Werckenthin · G. Schulze-Tanzil · S. Schwarz
Institut für Tierzucht und Völkenrode (FAL)
Tierverhalten Mariensee der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig

Resistenzsituation boviner Pasteurella-Isolate gegen Florfenicol

Mit dem Wegfall der Zulassung für Chloramphenicol zur Anwendung an lebensmittelliefernden Tieren tat sich in der antimikrobiellen Chemotherapie der Veterinärmedizin eine Lücke im Angebot breit wirksamer Antibiotika auf. Das speziell für die Anwendung am Tier entwickelte Florfenicol soll diese Lücke schließen. Beide Moleküle sind Strukturanaloga. Die für die Ausbildung der aplastischen Anämie als potentiell letale Nebenwirkung des Chloramphenicol verantwortliche Nitrogruppe wurde durch eine Methylsulfonylgruppe ersetzt. Dem Problem der bakteriellen Resistenzausbildung auf Grundlage der plasmidcodierten Aktivität von Chloramphenicol-Acetyltransferase wurde durch Substitution der Hydroxylgruppe auf der C-3-Position mit einem Fluoratom wirksam begegnet.

Die vorliegende Studie soll einen aktuellen Überblick über die Resistenzsituation boviner Feldisolate gegen Florfenicol geben und vergleichende Betrachtungen zu vorangegangenen Erhebungen ermöglichen.Ca. 200 Nasentupfer klinisch erkrankter Kälber verschiedener Herkunft wurden hinsichtlich des Nachweises von *Pasteurella multocida* und *-haemolytica* bakteriologisch untersucht. Die Empfindlichkeitsprüfung gegen Florfenicol und vergleichend gegen Tilmicosin wurde parallel im Agardiffusionstest (DIN 58 940) und in der Mikrobouillondilution (MHK-Bestimmung, Sensititre-System) geführt.

Die schon vorher zu verzeichnende nahezu vollständige Empfindlichkeit aller Pasteurella-Isolate gegen Florfenicol konnte erneut bestätigt werden. Ebenso ließ sich eine zu sichernde Korrelation zwischen Größe der Hemmhöfe und MHK herstellen. Wiederum gab es speziesbedingte Unterschiede in den Hemmhofdurchmessern bzw. in der MHK zwischen *multocida* und *haemolytica*. Diese Unterschiede konnten statistisch gesichert werden. Beide minimalen Hemmkonzentrationen liegen dennoch deutlich unterhalb der in pharmakokinetischen Studien ermittelten zu erreichenden Lungengewebsspiegel.

T. Kühn
Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie e.V., Bad Langensalza;
L. Goossens, ESSEX Tierarznei, München

2. Komplex – aktuelle Themen der Kälbergesundheit

Weitere Beobachtungen zur „Pasteurellen"(?)-Sepsis bei älteren Kälbern

Als Ergänzung eines Beitrages des Autors beim 12. Jenaer Symposium 1996 werden klinisches Bild, Sektionsbefunde und bakteriologische Ergebnisse eines Kalbes mit Verdacht auf „Pasteurellensepsis" dargestellt. Zusätzlich wird ein kurzer Videoausschnitt über das Krankheitsbild gezeigt.

Das vier Monate alte männliche Mastkalb wurde mit Verdacht auf rechtsseitige Labmagenverlagerung in die Klinik eingeliefert. Es war im Herkunftsbetrieb bereits drei Tage lang „gegen Rindergrippe" behandelt worden (u.a. mit Antibiotika). Wesentliche Befunde der klinischen Untersuchung: Die rektal gemessene Körpertemperatur betrug 38,9°C. Das Kalb verweigerte jegliche Tränke- und Futteraufnahme. Es stand mit aufgekrümmtem Rücken und entlastete wechselweise alle Gliedmaßen. Das Tier zeigte lautes exspiratorisches Stöhnen; sein Allgemeinbefinden war deutlich gestört. Bei der Auskultation waren die Herztöne nicht zu beurteilen, weil sie von Atemgeräuschen überlagert waren. Die Atemfrequenz betrug 80/min; die Atemgeräusche waren hochgradig verschärft und über große Bereiche der Lunge waren pleuritische Schabe-, Knack- und (rechts) Gluckergeräusche zu hören; zusätzlich beidseits in ventralen Arealen Röhrenatmen. Das Abdomen war vermehrt gefüllt (beide Hungergruben verstrichen) und die Bauchdeckenspannung deutlich erhöht. Es war weder Pansen- noch Darmmotorik hörbar. Bei der Palpation konnte an verschiedenen Gelenken eine vermehrte Füllung festgestellt werden. Das Kalb wurde ohne weiteren Behandlungsversuch eingeschläfert.

Bei der Sektion ergaben sich unter anderem folgende Befunde:

- generalisierte fibrinöse Peritonitis,
- fibrinöse Pleuritis,
- fibrinöse Perikarditis,
- serofibrinöse Polyarthritis.

Aus zwei Gelenks- (beide Tarsalgelenke) und einem Bauchhöhlenpunktat wurden Pasteurellen in Reinkultur isoliert.

G. Rademacher
II. Medizinische Tierklinik, München

Stand und Tendenzen der Entwicklung bakterieller Impfstoffe gegen respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Rinder

Der 31.3.1998 ist ein für die Zulassung von Tierimpfstoffen in Deutschland einschneidendes Datum, da an diesem Tag die sogenannten vorläufigen Zulassungen (§ 41 Tierimpfstoff-Verordnung) erlöschen, und nicht endgültig zugelassene Mittel dann nicht mehr abgegeben und verwendet werden dürfen. Am 1.4.1998 waren danach in Deutschland nur noch 33 Impfstoffe und Sera für Rinder registriert (PEI 1998).

Salmonellen sind die wichtigsten bakteriellen Zoonoseerreger bei Rindern. Zur Bekämpfung von *S.-Typhimurium*- und *S.-Dublin*-Infektionen haben sich komplexe Immunisierungsprogramme bewährt, die je nach Altersgruppe Lebend- und Inaktivatimpfstoffe nutzen.

Der Dublin-Lebendimpfstoff induzierte einen wirksamen Kreuzschutz gegen Infektionen mit *S. Enteritidis*. Umfangreiche Felduntersuchungen belegen, daß auch inaktivierte Impfstoffe Persistenzdauer und Ausscheidung von Salmonellen bei Rindern reduzieren können. Deutlicher Entwicklungsbedarf besteht bei Vakzinen gegen Infektionen mit *Chlamydia psittaci* und *Coxiella burnetii*.

Derzeit können zur Immunprophylaxe von Chlamydia-Infektionen nur bestandsspezifische Impfstoffe eingesetzt werden. Vorher sollte aber unbedingt eine sorgfältige diagnostische Abklärung erfolgen. Ob mittels Impfungen effektiv gegen die Belastung von Rinderbeständen mit EHEC vorgegangen werden kann, bedarf einer grundsätzlichen Prüfung. Unter den bakteriellen Erregern respiratorischer Infektionen gilt den Pasteurellen weltweit Aufmerksamkeit. In den letzten Jahren konnten Fortschritte bei der Charakterisierung von Virulenzfaktoren und protektiven Antigenen sowie der Stammdifferenzierung von *P. haemolytica* und *P. multocida* gemacht werden.

Neben der gentechnischen Erzeugung von Impfantigenen bieten Extraktvakzinen, antigenhaltige Kulturüberstände und Lebendimpfstoffe Alternativen zu den herkömmlichen Inaktivatimpfstoffen. Impfstoffe gegen *Haemophilus somnus* und *Mycoplasma bovis* stehen derzeit in Deutschland nicht zur Verfügung.

H.-J. Selbitz
Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH,
Bereich Forschung und Entwicklung, Roßlau

3. Komplex – Zoonosen der Wiederkäuer

Klinische Erscheinungsformen von Dermatomykosen beim Rind

Neuere Beobachtungen aus der Praxis widersprechen der geltenden Meinung, daß die Trichophytie des Rindes üblicherweise unter UV-Strahlung sehr rasch abheilt und eine Therapie in der Regel nicht notwendig ist. Nun treten hin und wieder Fälle auf, wo die Trichophytie des Rindes nach Weideaustrieb nicht oder nach längerer Persistenz nur zögerlich abheilt. Darüber hinaus wird auch beschrieben, daß sich Rinder auf der Weide infizieren und erkranken und mit klinischen Hautpilzerkrankungen abgetrieben werden. Von solchen atypisch erkrankten Tieren konnten Hautpilzerreger isoliert werden, die von der üblichen Norm abweichen. Dieser Erreger zeichnet sich durch ein verzögertes Wachstum auf Nährmedien aus, insbesondere im Stadium der Konidienbildung. Aufgrund fehlender bzw. verzögerter Makrokonidienbildung ist der Erreger nicht einfach zu diagnostizieren.

Umfangreiche Untersuchungen klinischer Fälle mit dem atypischen Verlauf der Trichophytie ergaben das Vorliegen von *Trichophyton verrucosum var. ochraceum*. Der abweichende Verlauf und die veränderte Klinik konnten mittels Challenge-Versuch am Meerschweinchen bestätigt werden.

Besondere Eigenschaften von *Trichophyton verrucosum var. ochraceum* sind:

- Die gesamte Körperoberfläche kann befallen werden, multiple konfluierende Herde bis hin zur völligen Haarlosigkeit. Unpigmentierte Hautstellen können photodermatitisähnliche Symptome aufweisen.
- Auftreten bei Stallhaltung, Freilufthaltung oder auch Weidehaltung.
- Kein Abheilen auf der Weide.
- Hohe Kontagiosität, auch gegenüber Menschen.
- Erkrankte Hautstellen können entzündlich bis blutig sein mit Erosionen.
- Stagnierendes, persistierendes Krankheitsbild (haarlose Hautstellen) von 180 bis 200 Tagen und länger.
- Die verschiedenen Krankheitsstadien treten gleichzeitig auf (Abheilung und frische Erkrankungsstellen).
- Verhältnismäßig geringe bis fehlende Borken- und Krustenbildung.
- Verändertes Wachstumsverhalten in vitro.
- Ungenügende bzw. verzögerte Wirkung einer fungiziden, fungistatischen bzw. Immuntherapie.

Zur Zeit liegen noch keine Erkenntnisse über die Häufigkeit und die regionale Verbreitung in Deutschland und auch in den Nachbarländern vor.

A. Kron
Boehringer Ingelheim; Vetmedica GmbH,
Ingelheim/Rhein

Chlamydien und Coxiellen beim Wiederkäuer: Bedeutung als Zoonoseerreger, Diagnostik

Chlamydien und Coxiellen werden in Vorträgen und Veröffentlichungen oft in einem Atemzug genannt. Bei beiden Erregern handelt es sich um sehr kleine Bakterien, die sich obligatintrazellulär vermehren. Beim Wiederkäuer spielen sie insbesondere als Auslöser von Aborten eine wichtige Rolle. Der Kontakt mit kontaminiertem Material, z.B. Nachgeburten, Heu und Stroh, führt beim Menschen zu z.T. schweren Erkrankungen (Zoonose!). Betroffen sind hiervon insbesondere Menschen, die aus beruflichen Gründen häufig Umgang mit Tieren haben, d.h. Landwirte, Schäfer, Tierärzte und Schlachthofpersonal. Gefährdet sind aber auch Personen, die indirekt Kontakt mit den Infektionsquellen haben, z.B. Familienangehörige.

Als Fallbeispiel wird eine Coxiellose-Epidemie besprochen, die sich in der Zeit zwischen März und Juni 1997 in der Nähe von Stuttgart auf einer Damwildfarm ereignete. Im Zusammenhang mit der Coxiellen-Infektion kam es bei zwölf von 13 Kontaktpersonen zu einer Q-Fieber-Infektion. Auch die Ehefrau eines Tierarztes erkrankte an Q-Fieber. Die Erregeraufnahme erfolgte in diesem Falle wahrscheinlich durch das Waschen der Kleidung ihres Mannes.

Der Antigennachweis beim Tier erfolgt für Chlamydien und ebenso auch für Coxiellen durch Untersuchung von Nachgeburtsteilen und Labmägen mittels Färbung nach Stamp, im ELISA und/oder durch Anzüchtung der Erreger. Die Anzüchtung muß aufgrund der Biologie der Erreger im Versuchstier, im embryonierten Hühnerei oder über die Zellkulturmethode erfolgen. Als serologische Nachweismethoden stehen die Komplementbindungsreaktion (KBR) und der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay zur Verfügung.

K. Henning
Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Institut für epidemiologische Diagnostik, Wusterhausen/Dosse; R. Sting, Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart

Aktuelle Q-Fieber-Ausbrüche und neue Nachweismöglichkeiten für Coxiella burnetii

Im Frühjahr 1996 und 1997 kam es zu zwei größeren Q-Fieber-Ausbrüchen in Hessen. Bei dem ersten, retrospektiv untersuchten Ausbruch wurde bei 25% der Exponierten anhand des Nachweises von IgM-Antikörpern und aufgrund klinischer Daten eine *Coxiella-(C.) burnetii*-Infektion festgestellt. Von der Infektion waren Männer und Frauen sowie alle Altersgruppen gleichermaßen betroffen. Grippeähnliche Symptome bestimmten das klinische Bild. 10% der Erkrankten wiesen röntgenologisch Anzeichen einer Pneumonie auf und mußten stationär behandelt werden. Chronische Verläufe in Form von Endokarditiden traten bislang nicht auf. Beim zweiten Ausbruch wurden über 600 Personen serologisch untersucht. Bei 20% der Personen konnten IgM-Antikörper gegen *C. burnetii* ab drei, IgG-Antikörper ab vier Wochen nach Beginn der klinischen Erkrankung nachgewiesen werden. Neben grippalen Anzeichen waren bei über 20% der Erkrankten Enteritiden zu verzeichnen.

Anhand der epidemiologischen Erhebungen bzw. durch den Nachweis von *C. burnetii* konnten in beiden Fällen Schafherden als Infektionsquelle identifiziert werden. Die Witterungsverhältnisse (Trockenheit) sowie die vorausgegangene Ablammperiode begünstigten die Entstehung von kontaminiertem Staub, der zu aerogenen Infektionen führte. Die zurückliegenden Ausbrüche haben gezeigt, daß die veterinärmedizinische Diagnostik auch weiterhin in der Lage sein muß, Q-Fieber-Infektionsherde sicher zu identifizieren. Um künftig auch kleine Erregermengen, z.B. in der Milch infizierter Rinder, schnell nachweisen zu können, wurde ein Verfahren entwickelt, um alle klinisch relevanten Probenmaterialien direkt mit der PCR untersuchen zu können. Dazu wird die Ziel-DNA unter Verwendung einer Silica-Matrix präpariert und anschließend in die PCR eingesetzt. Das Verfahren erwies sich als zeitökonomisch, kostengünstig und empfindlich. Es kann für die Untersuchung größerer Probenzahlen eingesetzt werden und wurde bereits erfolgreich in einer Studie über die Ausscheidung von Coxiellen in Kuhmilch angewendet.

S. Lautenschläger · H. Lorenz · C. Jäger · H. Willems · G. Baljer
Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, JLU Gießen

Mykobakterieninfektion des Rindes

Die Tuberkulose des Rindes und viele mit dieser Erkrankung im Zusammenhang stehende ungelöste Fragen waren ein Anlaß zur Gründung des Instituts für bakterielle Tierseuchenforschung Mitte der 50er Jahre in Jena. In den Kriegs- und Nachkriegsjahren hatte sich die Rindertuberkulose weit ausbreiten können und bedeutete für den Landwirt große wirtschaftliche Verluste und für die Menschen eine erhebliche Gefährdung ihrer Gesundheit. Zu dieser Zeit war allerdings noch nicht allgemein anerkannt, daß die Tuberkulose des Rindes auf den Menschen übertragbar sei. Durch umfangreiche epidemiologische Erhebungen an weltweit über 70 000 Fällen kommen Goerttler und Weber 1954 zu dem Schluß: „Die Auffassung Robert Kochs, daß die Rindertuberkulose als Infektionsquelle für den Menschen keine Bedeutung habe, ist falsch. Zahlreiche Menschen erwerben durch Ansteckung mit Rindertuberkulosebakterien eine tuberkulöse Infektion."

„Kindertuberkulose = Rindertuberkulose."

Aufgrund von konsequenten Bekämpfungsmaßnahmen konnte die Rindertuberkulose in den beiden deutschen Staaten getilgt werden. Diese außerordentlich günstige Seuchensituation erlaubte es, ab 1.Januar 1997 auf die flächendeckenden turnusmäßigen Intrakutantestungen zu verzichten. Die Diagnose der Rindertuberkulose stützt sich gegenwärtig ausschließlich auf die Schlachttierkörperuntersuchung. Beim Nachweis entsprechender Lymphknoten- oder Organveränderungen müssen gezielte Untersuchungen zur Abklärung des Infektionsverdachts vorgenommen werden.

Der direkte Erregernachweis ist bisher nicht vorgesehen, würde jedoch bei Verwendung eines Schnelltestes innerhalb kürzester Frist Auskunft geben können, ob Spezies des *M. tuberculosis*-Komplexes als ursächliche Agenzien beteiligt sind. Die traditionelle Anzüchtung von *M. bovis* benötigt ca. zwei bis drei Monate und scheidet damit als diagnostisches Verfahren für diese Fragestellung aus.

Im Jahre 1997 haben wir uns intensiv bei drei von sechs Tuberkuloseausbrüchen des Rindes mit diagnostischen Untersuchungen beteiligt. Aus Lymphknotenmaterial konnte *M. bovis* isoliert und biochemisch charakterisiert werden. Die Frage nach der Infektionsquelle, die sich in einem Bestand ergab, konnte bisher nicht befriedigend aufgeklärt werden. Der infizierte Bestand wurde nach Erstausbruch vollständig geräumt, nach Reinigung und Desinfektion wurden Tiere aus anerkannt tuberkulosefreien Beständen eingestallt. Die nach drei Monaten ausgeführte Intrakutantestung erbrachte positiv reagierende Tiere. Bei der Schlachtung konnten wiederum tuberkulöse Lymphknotenveränderungen festgestellt werden. Als Infektionsquellen kamen weitere im landwirtschaftlichen Betrieb gehaltene Nutztiere in Frage, dies waren Schafe und Schweine. Bei beiden Tierarten konnten keine Hinweise auf eine Infektion mit *M. bovis* gefunden werden. Ebenso wurden durch die Gesundheitsbehörden Besitzer und betreuendes Personal auf Tuberkulose untersucht. Die Ergebnisse fielen negativ aus.

Als Infektionsquelle verblieben Materialien aus der Umgebung der Tiere, d.h. Staub, Schmutzreste im Stall sowie ein größeres Futtersilo. Aus 36 Kratzproben, die nach ausgeführter Desinfektion von verschiedenen Materialien des Stallbereiches entnommen wurden, ließen sich folgende Spezies isolieren: *M. tamnopheus, M. abscessus, M. smegmatis, M. fortuitum, M. pleii.* Die Isolierung dieser Mykobakterien gibt den Hinweis, daß bei Reinigung und Desinfektion zumindest diese Spezies nicht in ausreichendem Maße inaktiviert worden sind, und erlauben die Spekulation, daß *M. bovis* ebenfalls durch die eingeleiteten Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen nicht restlos abgetötet wurde.

Für die Anzüchtungen waren umfangreiche Untersuchungen zur Dekontamination erforderlich. Wir prüften 3%ige Salzsäure mit einer Einwirkungszeit von 25 bis 30 min, 6–8 vol.%ige Schwefelsäure mit einer Einwirkungszeit von zehn Minuten und N-Acetyl-L-Zystein mit nachfolgender Behandlung von 2%iger Natronlauge auf Dekontaminationswirksamkeit und Erhalt der zu isolierenden Mykobakterien. Aufgrund der Isolierungshäufigkeiten erwies sich die Methode mit N-Acetyl-L-Zystein und Natronlauge den anderen Dekontaminationsverfahren als überlegen.

An Nährmedien wurden folgende Substrate geprüft: Löwenstein-, Jensen-, Ogawa-, Middlebrock-Agar sowie Medium MB-Redox. Das MB-Redox-Medium erwies sich bezüglich Anzeige von vorhandenen Mykobakterien als am besten geeignet. Bereits nach ca. zwei Wochen konnten erste Hinweise für vorhandene Mykobakterien erhalten werden, die keinerlei Hinweise auf Spezieszugehörigkeit gestatteten. Die Kultivierung auf den festen Nährmedien erforderte in der Regel eine Zeit von sechs bis acht Wochen mit den anschließenden Vermehrungen, für biochemische Typisierung war eine Gesamtbearbeitungszeit von über drei Monaten für die Differenzierung erforderlich.

D. Schimmel
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen", Jena

Bekämpfung, Kontrolle und molekulare Epidemiologie der Rindertuberkulose

Durch das Wiederauftreten der Rindertuberkulose (*Mycobacterium bovis*) in der Provinz Lüttich im Jahre 1995 wurde es möglich, die heute zur Verfügung stehenden Diagnosemöglichkeiten vergleichend zu bewerten: Tuberkulinprobe (einfache oder vergleichende), IFN-Test (Idexx, Frankreich), Antigen A60 Serologie (Anda Biologicals, Frankreich). Im Laufe des Winters 1995–1996 wurden 1500 Betriebe intensiv diagnostisch untersucht. Dabei wurden in zehn Betrieben verschiedene Tests parallel angewandt.

Annähernd 15% der Herden beherbergten Tiere, die beim einfachen Tuberkulintest reagierten, obschon die tatsächliche Prävalenz der Tuberkulose in dieser Gegend nur 3% betrug. Bei der Herdenüberwachung zeigte der IFN-Test eine bessere Spezifität als die einfache Tuberkulinisierung. Unabhängig davon, welcher Test verwendet wurde, waren eine oder mehrere Kontrollen nötig, um den sanitären Status der Herden festzustellen. Der sanitäre Status der Herden konnte durch eine einzige Untersuchung definiert werden, wenn der IFN-Test und der einfache Tuberkulintest zusammen durchgeführt und im Komplex ausgewertet wurden. Bei der Sanierung einer Herde wurden durch den IFN-Test infizierte Tiere erkannt, die zwar eine negative Tuberkulinreaktion, aber tuberkulöse Veränderungen aufwiesen. Der serologische Test (A60), der nach Absorbtion der Seren mit dem aus *M. vaccac* gewonnenen Antigen durchgeführt wurde, zeigte eine sehr schwache Sensibilität (nur 20% der Tiere, die beim IFN-Test und bei der Tuberkulinisierung positiv eingestuft wurden, waren serologisch positiv).

Die aus infizierten Tieren isolierten *M. bovis*-Stämme wurden mit Hilfe der RFLP-Technik (Restriction Fragment Length Polymorphism), welche sich auf die Insertionssequenz IS 6110 stützt, analysiert. Alle diese Stämme zeigten ein einheitliches Profil von neun Banden. Dies suggeriert das Vorhandensein einer ursächlichen Infektionsquelle für das Wiederauftreten der Rindertuberkulose in der untersuchten Region.

Unsere Resultate sowie die aktuellen Angaben in der Literatur lassen auf einen „exotischen" Ursprung des Wiederaufflammens der Rindertuberkulose schließen.

J. Godfroid · F. Boelaert · K. Walravens
National Veterinary Research Institute,
Groeselenberg 99, B-1180 Brussels

Die Rindertuberkulose in Osteuropa

Die Rindertuberkulose kann trotz langer Geschichte bezüglich ihrer Entdeckung, Erforschung und Bekämpfung nicht der Vergangenheit zugerechnet werden. In den meisten östlichen Nachbarländern, wie zum Beispiel in Tschechien, der Slowakei, Polen, Bulgarien, Ungarn, Rumänien und im früheren Jugoslawien wurde die Rindertuberkulose in der Vergangenheit erfolgreich bekämpft. Von einer relativ stabilen Situation hinsichtlich des Vorkommens der Rindertuberkulose kann auch in den baltischen Ländern und in den Nord- bzw. Nordwestregionen der Russischen Föderation ausgegangen werden. Aber nicht überall verlief in der ehemaligen Sowjetunion die Sanierung mit Erfolg. Zwar konnte während der letzten zehn Jahre in zahlreichen Regionen eine Tilgung herbeigeführt werden, die Anzahl der Seuchengebiete blieb dennoch fast konstant, da neue Infektionsherde hinzukamen. Eine verhältnismäßig starke Verbreitung der Rindertuberkulose ist noch im Nordkaukasus, im Wolga-Gebiet, in Westsibirien, im Ural, im Nichtschwarzerdegebiet und auch in einigen ukrainischen Regionen vorherrschend.

In einigen dieser Regionen erfolgten zwar regelmäßige diagnostische Kontrollen, die sich anschließenden notwendigen Maßnahmen, wie zum Beispiel die Gewährleistung einer Tb-freien Kälberaufzucht, die vorschriftsmäßige Beseitigung von Stalldung oder die sofortige Trennung der tuberkulinpositiven Tiere von gesunden Tieren, erfolgen nicht immer im erforderlichen Maße oder werden oft ganz unterlassen. Aufgrund der Verschlechterung der epizootischen Situation in einigen dieser Gebiete wird deshalb auch zukünftig eine konsequente Vorgehensweise bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose erforderlich sein.

Ein Vergleich der jährlich registrierten Tuberkuloseerkrankungen bei Menschen in einigen osteuropäischen Ländern ist nur bedingt möglich, besonders aufgrund verschiedener landesspezifischer Regelungen einer Meldepflicht. Erkennbar sind lediglich Tendenzen in der Morbiditätsentwicklung. So ging in Polen, Tschechien, Rußland und in der Slowakei die Tuberkulosemorbidität in der Bevölkerung in der Zeit von 1970 bis 1991 deutlich zurück. Ab 1991 verlangsamt sich in Polen und in Tschechien die Abnahme der jährlichen Erkrankungsfälle bei Menschen. In der Slowakei und in Rußland stieg die Morbidität bei Menschen seit 1991 wieder etwas an.

S.Mitro
Landesuntersuchungsanstalt
für das Gesundheits- und Veterinärwesen
Sachsen (LUA), Chemnitz

Nachweis von Mykobakterien in veränderten Lymphknoten bei Schlachtschweinen

Epidemiologische Untersuchungen hinsichtlich der Tuberkulose und Mykobakteriose beim Schwein sollen eine Antwort auf die Frage geben, ob der Verbraucherschutz durch eine ausreichend untermauerte Produktsicherheit beim Schweinefleisch im vollen Umfang gewährleistet ist. Hierzu wurde in einem Großschlachtbetrieb die Prävalenz lokaler Lymphadenitiden, verursacht durch Mykobakterien, erfaßt und ausgewertet.

Die Untersuchungen beziehen sich auf eine Grundgesamtheit von 1 326 274 Schlachtschweinen in den Jahren 1996/97. Hierbei wurden im Rahmen der amtlichen Fleischuntersuchung 24 540 (1,85%) Schlachtschweine mit tuberkuloseähnlichen Veränderungen, vor allem in den Kopflympfknoten, ermittelt. Von 500 davon ausgewählten Tierkörpern wurden insgesamt 585 veränderte Lymphknoten und Organe weiteren Laborunteruchungen unterzogen.

In der kulturellen Anzüchtung waren bei 33,16% der Proben Mykobakterien anzüchtbar. Die weitere Differenzierung ergab, daß 29,23% dem *Mycobakterium-avium*-intracellulare-Komplex (MAIK) zuzuordnen sind, 2,22% andere „atypische" Mykobakterien darstellen und 1,71%, d.h. in zehn Proben, *Mycobacterium bovis* nachzuweisen war.

Bei der Serotypisierung waren am stärksten die Serovaren 8 mit 47% und 4 mit 26% vertreten. In der Humanmedizin wird als am häufigsten nicht-tuberkulöse Mykobakterienspezies, die mit Erkrankungen beim Menschen assoziiert ist, der MAI-Komplex ermittelt. Dabei sind von den 28 Serovaren besonders 8, 4, 1 und 9 vertreten [1].

Die Verordnung zur Änderung der Fleischhygiene-Verordnung (FIHV) und der Einfuhruntersuchungsverordnung vom 19.12.1996 beinhaltete den Wegfall des sogenannten Freibanksystems in Deutschland. Es entfielen die Beurteilungsmöglichkeiten „minderwertig" und „bedingt tauglich", was eine Umsetzung der gemeinschaftsrechtlichen Vorschriften und somit eine weitere Harmonisierung der Beurteilungssysteme in Europa zur Folge hatte. Die Tuberkulose, welche bisher als „bedingt tauglich" beurteilt werden konnte, führt jetzt immer zur Untauglichkeit des Fleisches. Herdförmige Veränderungen bei Rindern und Schweinen durch Mykobakterien bedingen jedoch eine Tauglichkeitsbeurteilung für den Tierkörper. Dabei sind beim Auftreten der herdförmigen Veränderungen in den Kehlgangslymphknoten, Kehlkopf, Luftröhre und Lunge in den Gekröselymphknoten der gesamte Darm einschließlich des Gekrösefettes als untauglich zu beurteilen.

Mit dem Fleischbeschaugesetz vom 29.10.1940 und den dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen A versuchte der Gesetzgeber eine Trennung der sogenannten „echten" Tuberkulose von herdförmigen tuberkuloseähnlichen Veränderungen durch Mykobakterien vorzunehmen.

Bis zum heutigen Tage steht der amtliche Tierarzt vor der Frage, anhand pathologisch-anatomischer Veränderungen in der Fleischuntersuchung zu entscheiden, ob der Tierkörper wegen „echter" Tuberkulose untauglich oder beim Vorliegen von herdförmigen Veränderungen durch Mykobakterien als tauglich beurteilt werden muß. Die angesprochenen Veränderungen, besonders durch Vertreter des MAI-Komplexes, stellten bisher kein Risiko für den Verbraucher dar, weil erstens eine Infektion bei weitem nicht mit einer Erkrankung gleichzusetzen ist und zweitens die Wahrscheinlichkeit einer hämatogenen Ausbreitung des Erregers als sehr gering erachtet wird.

Eine Auswertung der Fleischhygienestatistik in den Jahren 1986–1996 und die daraus resultierende Beurteilungspraxis beim Vorliegen tuberkuloseähnlicher Veränderungen in unseren Schlachtbetrieben soll gegenüber der Bedeutung der MAIK-Infektionen bei immunsupprimierten Menschen, insbesondere die dissiminierte MAIK-Infektion bei HIV-Patienten, diskutiert werden.

Das Für und Wider der Notwendigkeit einer Änderung des Fleischhygienerechtes im europäischen Rahmen hinsichtlich der Beurteilung der Tuberkulose bzw. Mykobakteriose wird analysiert und im Hinblick auf die Entwicklung der Inzidenz der Humantuberkulose abgewogen.

Literatur

1. Tsang AY, Denner JC, Brennan PJ, McClatchy JK (1992) **Clinical and epidemiological importance of typing of Mycobacterium avium complex isolates.** In: Schönfeld N, Schaberg T (eds) J Clin Microbiol 30: 470–484
2. Loddenkaemper R (1996) **Neue Entwicklungen bei nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen.** Pneumol 50: 313–320

S. Fischer · M. Ehrler · S. Rüsch-Gerdes · M. Krüger
Institut für Bakteriologie und Mykologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Rinderparatuberkulose: Eine aktuelle Problematik

Im Jahre 1895 wurde in Deutschland die Paratuberkulose zum ersten Mal durch Johne und Frothingham beschrieben. Nach heutiger Vorstellung handelt es sich bei der Paratuberkulose der Wiederkäuer um eine Krankheit, welche durch die Kombination von Diagnosemethoden, Herdenmanagement und/oder Impfung (teilweise) unter Kontrolle gehalten werden kann. Die Pathogenese, die immunologischen Antworten sowie die Epidemiologie der Infektion sind jedoch bis heute nur unzureichend bekannt. In Anbetracht dieser Ungewißheiten ist es nicht verwunderlich, daß die Diagnosemethoden oft ungeeignet und Kontrollprogramme zum Scheitern verurteilt sind.

Die Paratuberkulose wird unter dem Aspekt des Herdenmanagements als betriebliches Problem erörtert. Zuerst wird auf die zur Zeit verfügbaren diagnostischen Tests eingegangen. Anschließend werden die Strategien zur Prophylaxe oder zur Kontrolle der Paratuberkulose in Frage-Antwort-Form dargestellt.

Welche Tests sind geeignet,

- um einen klinischen Verdacht zu bestätigen?
- um die Prävalenz in einer Herde abzuschätzen?
- um ein Sanierungsprogramm zu erstellen?
- um den Status „Frei von Paratuberkulose" zu bescheinigen?
- um die Nachzuchtrinder zu testen (im Betrieb aufgezogen)?
- um die Einschleppung der Paratuberkulose bei einem Ankauf zu vermeiden?
- um Tiere zu exportieren?
- Welches Programm wird zur Bekämpfung der Paratuberkulose empfohlen?
- Sanitäre Behandlung von Mist, Milch und Kolostrum.
- Erkennen und Merzen der infizierten Tiere.
- Desinfektion und eventuell Impfung.

Eine hervorragende Informationsquelle für Paratuberkulose wurde durch Prof. Mike Collins (Universität Wisconsin, USA) entwickelt und ist über Internet unter folgender Adresse abrufbar: http:/www.wetmed.wisc.edu/pbs/johnes.

J. Godfroid · F. Boelaert · K. Walravens
National Veterinary Research Institute, Groeselenberg 99, B-1180 Brussels

Nachweis von STEC (VTEC) in Lebensmitteln und Charakterisierung entsprechender Isolate

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) sind eine Untergruppe der Shigatoxin-bildenden *E. coli* (STEC). EHEC können beim Menschen hämmorrhagische Kolitis und das hämolytisch urämische Syndrom hervorrufen. Hauptreservoir für STEC sind Rinder und andere Wiederkäuer. Hauptinfektionsquellen für den Menschen sind von diesen Tieren hergestellte, kontaminierte Lebensmittel, wie Rohmilch, rohes Hackfleisch und rindfleischhaltige Rohwurst.

Durch die Anwendung eines komplexen Verfahrens wurden STEC in diesen Lebensmitteln nach Anreicherung mittels PCR und ELISA im Rahmen von Screeningtests detektiert, durch Kolonieimmunoblot isoliert und durch PCR wurden zehn Virulenzfaktoren der Isolate bestimmt.

Rohmilch

Von Juli 1995 bis Dezember 1997 wurden 180 Rohmilchproben aus neun Bundesländern untersucht. Aus 22 (12,2%) wurden STEC isoliert.

Vorzugsmilch

Im gleichen Zeitraum wurden 175 Vorzugsmilchproben aus sechs Bundesländern geprüft. Aus vier (2,3%) wurden STEC isoliert.

Fleisch

Von Februar bis August 1997 wurden 138 rohe Hackfleischproben aus Supermärkten und Fleischerfachgeschäften des Raumes Dessau und Berlin auf das Vorhandensein von STEC untersucht. Aus 17 konnten diese Keime isoliert werden. Weiterhin wurden von 73 Probeneinsendungen aus elf Bundesländern aus 55 (75%) STEC isoliert.

Rohwurst

Von Januar 1996 bis Februar 1998 wurden 168 rindfleischhaltige Rohwürste aus Ladenketten des Raumes Dessau untersucht. Aus 14 Proben (8,3%) wurden STEC isoliert. Die Ergebnisse der Charakterisierung von Isolaten sind in Tabelle 1 enthalten.

Tabelle 1
Ergebnisse der Charakterisierung von Isolaten

Virulenzgen	stx1	stx2	stx1/2	eaeA	hlyA	astA	katP	espP	etpD	colD	ileX*	totalIsolate
Milch (n)	10	14	9	11	19	4	7	17	11	11	10	33
(%)	30,3	42,4	27,3	33,3	57,6	12,1	21,2	51,5	33,3	33,3	30,3	100
Fleisch (n)	8	45	11	3	31	10	0	29	2	4	19	64
(%)	12,5	70,3	17,2	4,7	48,4	15,6	0	45,3	3,1	6,2	29,7	100
Wurst (n)	4	6	2	1	4	4	0	4	0	0	0	12
(%)	33,3	50,0	16,7	8,3	33,3	33,3	0	33,3	0	0	0	100

** nur in Verbindung mit stx 2 oder stx 1/2 bestimmt*

Schlußfolgerungen

- Naturbelassene Lebensmittel vom Rind können für bestimmte Gruppen (Vorschulkinder, ältere Menschen) mit einem Infektionsrisiko verbunden sein.
- Anhäufungen von Virulenzgenen (*stx, eaeA, hlyA, espP, etpD*) wurden sowohl in O157-EHEC aus Stuhlproben von HUS-Patienten gefunden, kamen aber auch in O157-STEC aus Rohmilch vor.
- Alle STEC sind als potentielle EHEC einzustufen.
- Aufklärung des Verbrauchers in populärwissenschaftlicher Form über Risiken, die beim Verzehr naturbelassener Lebensmittel auftreten können.

P. Gallien · H. Richter · H. Klie · M. Timm · K.-W. Perlberg
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Dessau; P. Teufel und D. Protz, BgVV Berlin; H. Karch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg

Epidemiologische Charakterisierung der Salmonellen vom Rind unter besonderer Berücksichtigung von S. Enteritidis und S. Typhimurium

Die Zahl der gemeldeten Erkrankungen des Menschen pro Jahr ist zwar von fast 200 000 im Jahr 1992 auf ca. 100 000 im Jahr 1997 zurückgegangen, der Rückgang von gemeldeten Salmonella-Erkrankungen von 1996 zu 1997 betrug allerdings nur noch knapp 4% [1]. Somit liegt die Anzahl der Erkrankungen in Deutschland jetzt fast noch doppelt so hoch wie in den frühen achtziger Jahren.

Die Serovare *S. Typhimurium* und *S. Enteritidis* spielen epidemiologisch beim Menschen eine besondere Rolle. Die Anzahl Infektionen von *S. Typhimurium* von 1996 zu 1997 ist um ca. 5% gestiegen. Mittels Feindifferenzierung, besonders der Lysotypie, wurde nachgewiesen, daß epidemiologische Zusammenhänge zwischen den Salmonellen vom Rind und den Erkrankungen beim Menschen bestehen [2].

Die Langzeitanalyse des Vorkommens von *S. Typhimurium* beim Rind von 1974 bis 1997 zeigt, daß ein Erregerwandel stattgefunden hat. Während in den 70er und 80er Jahren der Lysotyp DT204 dominierte, bestimmt der Lysotyp DT104 das epidemiologische Geschehen beim Rind. Die Verteilung der Stämme vom Rind in den Jahren 1996/97, die an das NRL-Salm gesendet wurden, zeigt, daß 86,5% zum Serovar *S. Typhimurium* und 9% zu *S. Enteritidis* gehörten. Die Analyse der Stämme vom Rind bestätigt, daß der prozentuale Anteil des Lysotyps DT104 1997 mit 74,5% gegenüber den Vorjahren weiter angestiegen ist [3]. Die Stämme des Lysotyps DT17, DT170 und DT68 liegen auf den folgenden Rängen. Da die Stämme des Lysotyps DT104 als var. copenhagen (O5-Antigen nicht vorhanden) mit 34% und als Volltyp (O5-Antigen vorhanden) mit 66% auftrat, wurde eine epidemiologische Analyse solcher Stämme entsprechend der Herkunft im Land Sachsen-Anhalt (nördliche Landkreise) vorgenommen.

Die Analyse der Stammeinsendungen zeigt, daß auch im Einzugsgebiet *S. Typhimurium*-Stämme des Volltyps (O5 Antigen positiv) überwogen. Die epidemiologische Zuordnung der ermittelten Daten und der Stammeigenschaften ergaben in einem Herd einen enzootischen Verlauf verursacht durch Stämme des Lysotyps DT104 als Volltyp. In einem anderen Herd eines benachbarten Landkreises zeigte sich ein enzootischer Verlauf verursacht durch Stämme des Lysotyps DT104 der var. copenhagen (O5-Antigen negativ). In diesen zwei Beständen konnten im gesamten Jahr 1997 jeweils nur DT104-Stämme eines O5-Antigentyps isoliert werden. Die Salmonella-En-

teritidis-Stämme vom Rind, die 1996/97 dem NRL-Salm zugesandt wurden, weisen den Lysotyp 4/6 als dominierend aus. In den Vorjahren 1991/92 dominierten hingegen Stämme des Lysotyps 8/7. Gegenüber den Stämmen des Serovars *S. Typhimurium* spielt der Serovar *S. Enteritidis* epidemiologisch allerdings eine untergeordnete Rolle beim Rind.

Die Ergebnisse zeigen, daß besonders mit Hilfe der Lysotypie langfristig (20 Jahre) ein Erregerwandel von *Salmonella Typhimurium* beim Rind festgestellt werden konnte. Kurzfristig (ein Jahr) kann die Lysotypie auch in Verbindung mit anderen epidemiologischen Markern wie der O5-Antigenbestimmung und im Zusammenhang mit veterinärmedizinischen Ermittlungen zur Erkennung von epidemiologischen Zusammenhängen beitragen.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Teil 1: Gastroenteritiden I – Salmonellose.** Epidemiologisches Bulletin 8: 47–48
2. Kühn H, Tschäpe H (Hrsg) (1996) **Salmonellose des Menschen, epidemiologische und ätiologische Aspekte.** MMV Medizin-Verlag, München
3. Rabsch W, Schroeter A, Helmuth R (1997) **Prevalence of Salmonella enteritica subspec. enterica serovar Typhimurium DT104 in Germany.** CRL, Newsletter 3: 10–11

W. Rabsch · R. Helmuth
NRL-Salm Berlin, Bundesinsitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Berlin und Wernigerode; H. Tschäpe, NRZ Salmonellen und andere Enteritiserreger, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode

Klinischer und bakteriologischer Verlauf der Salmonelleninfektion des Kalbes

Im Rahmen der Entwicklung und Prüfung von Salmonellalebendvakzinen war es notwendig, Kälber einer experimentellen oralen Infektion mit Salmonellen, insbesondere der Serovaren *S. Dublin* und *S. Typhimurium*, zu unterziehen. Mit dem Ziel, Informationen über die Beziehung zwischen der klinischen Reaktion der Tiere und dem Verhalten des Erregers im Wirt zu erhalten, verglichen wir die nach der Infektion erhobenen klinischen und bakteriologischen Befunde. Der Infektionsverlauf war klinisch durch einen meist schon nach ein bis zwei Tagen einsetzenden Temperaturanstieg und das Auftreten von Durchfall charakterisiert.

Die Symptome erreichten nach drei bis sechs Tagen die stärkste Ausbildung und gingen bei den überlebenden Tieren meist bereits in der zweiten Woche nach Infektionsbeginn deutlich zurück. In Abhängigkeit vom Immunstatus, aber auch vom Individuum, waren die Symptome sowohl nach Dauer als auch Intensität sehr unterschiedlich ausgebildet.

Im Kot der Tiere waren in den ersten Tagen der Infektion mit großer Regelmäßigkeit Salmonellen nachweisbar. Parallel zur klinischen Rekonvaleszenz ging die Nachweishäufigkeit der Salmonellen im Kot zurück. Bei den verendeten oder als krank getöteten Tiere waren die Salmonellen unabhängig von der Serovar i.d.R. in allen untersuchten Organen vorhanden. Einzelne negative Befunde wurden in Niere, Tonsillen, Galle und Milz, seltener in Leber, Darm und Darmlymphknoten gefunden. In den Organen der klinisch gesundeten Tiere waren Salmonellen wesentlich seltener festzustellen. Die relative Häufigkeit positiver Befunde war aber auch hier in den Darmlymphknoten und im Darm am höchsten. In Leber und selbst in der Lunge wurden jeweils signifikant häufiger positive Befunde erhoben als in der Milz.

Epidemiologisch von besonderer Bedeutung sind Tiere, die nach klinischer Rekonvalenszenz noch Salmonellen beherbergen. Wir untersuchten, ob sich solche Tiere eventuell durch geringgradig erhöhte Temperaturen oder leicht veränderte Kotkonsistenz von den „salmonellenfreien" Rekonvaleszenten unterscheiden und prüften, ob sich Beziehungen der Erregerpersistenz zu der Anfangsphase der Infektion nachweisen lassen. Unter den klinisch gesundeten Tieren zeichneten sich die Salmonellenträger durch eine im Mittel schwerere Anfangserkrankung und durch geringgradig höhere Körpertemperatur zum Zeitpunkt des Tötens aus.

E. Eidner · G. Steinbach
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen", Jena

S. Typhimurium besitzt drei verschiedene IROMP's (iron regulated outer membrane protein) für die Eisenaufnahme mittels Catecholaten

Untersuchungen zur Konstruktion von attenuierten Salmonellen

Eisen ist ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die meisten Bakterien. Um den Eisenmangel in verschiedenen Habitaten z. B. innerhalb des Wirtes und außerhalb z.B. im Boden bei pH >7 zu überwinden, produzieren die meisten Bakterien sog. Siderophore. Diese binden das Eisen mit hohen Bindungskonstanten und entziehen es somit dem Milieu außerhalb der Bakterienzelle. Mit Hilfe dieser Siderophore, die das Eisen komplexieren, wird über bestimmte eisenregulierte Außenmembranproteine das Eisen der Bakterienzelle zugänglich gemacht.

Wir wissen, daß Salmonellen- und *E. coli*-Stämme die Siderophore Enterobactin, ein Catecholat-Siderophor, und Aerobactin, ein Hydroxamat-Siderophor, produzieren können. Das Catecholatsiderophor Enterobactin ist bei *E. coli* und Salmonella weit verbreitet. Unter Eisenmangelbedingungen produzieren Salmonellen drei verschiedene Catecholat-Außenmembranproteine. Eines von diesen drei Außenmembranproteinen wurde kürzlich genetisch und phänotypisch charakterisiert und als IroN (iroN::pGP704, 78 KDa) bezeichnet [1]. Es ist bisher nur bei Salmonellen und weder bei *E. coli* noch bei anderen eng verwandten Enterobacteriaceae nachgewiesen worden. Ein weiteres Catecholatsiderophor-Außenmembranprotein ist das Cir-Protein (74 KDa), welches große Ähnlichkeit mit dem von *E. coli* zeigt [2]. Eine vermutliche FepA-Mutante (zbe-129::Tn10dTc), welcher das 83 KDa Protein fehlt, wurde isoliert. Somit konnten allen drei Außenmembranproteinen drei Insertionen zugeordnet werden. *S. Typhimurium* TA2700 eignet sich besonders gut zur Charakterisierung dieser Catecholaterezeptoren, da es sich um eine ent (enterobactin negativ), fhuC-Mutante handelt, in der die Eisenaufnahme durch Hydroxamate und α-Ketosäuren unterbunden ist [3]. Es wurden alle Rezeptorkombinationsmutanten durch P22HT-Transduktion konstruiert. Besonders die drei Doppelmutanten zeigten, daß einige chemisch synthetisierte Catecholate von allen drei Rezeptoren erkannt werden. Myxochelin C hingegen wird selektiv nur von FepA erkannt. Das Siderophor Corynebactin, ein Siderophore von *Corynebacterium glutamicum* [4], wird nur von iroN-Stämmen aufgenommen. Eine triple Mutante *S. Typhimurium* WR1330 (fepA::Tn10dTc, iroN::pGP704, cir::MudJ) kann keines der zehn getesteten Catecholat-Siderophore mehr aufnehmen.

Mit Hilfe dieser Mutanten soll in Infektionsversuchen untersucht werden, ob die drei Catecholate-Eisenversorgungssysteme an der Kolonisierung und der Virulenz beteiligt sind, wie es von den enterobactinnegativen aroA-Mutanten [5] oder feo, tonB-Doppelmutanten [6] bekannt ist.

Literatur

1. Bäumler AJ, Norris TL, Lasco T, Voig W, Reissbrodt R, Rabsch W, Heffron F (1998) **IroN, a novel outer membrane siderophore receptor characteristic of Salmonella enterica.** J Bacterol 180: 1446–1453
2. Tsolis RM, Bäumler A J, Stojiljkovic I, Heffron F (1995) **Fur regulon of Salmonella typhimurium: identification of new iron-regulated genes.** J Bacteriol 177: 4628–4637
3. Rabsch W (1998) **Characterization of the catecholate indicator strain S. typhimurium TA2700 as ent, fhuC double mutant.** FEMS Microbiol Lett (in press)
4. Budzikiewicz H, Bössenkamp A, Taraz K, Pandey A, Meyer JM (1997) **Corynebactin, a cyclic catecholate siderophore from Corynebacterium glutamicum ATCC 14067 (Brevibacterium sp. DSM 20411).** Z Naturforsch 52c: 551–554
5. Hoiseth SK, Stocker BAD (1981) **Aromatic-dependent Salmonella typhimurium are non-virulent and effective as live vaccine.** Nature 291: 238–239
6. Tsolis RM, Bäumler AJ, Heffron F, Stojiljkovic I (1996) **Contribution of TonB- and Feo-mediated iron uptake to growth of Salmonella typhimurium in the mouse.** Inf Immun 64: 4549–4556

W. Rabsch
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Bereich Wernigerode; R. Reissbrodt, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; W. Voigt und A. Bäumler, Dept. Med. Microbiol. and Immunol., A & M University Texas, USA

Zur Epizootiologie und Bekämpfung von Rindersalmonellosen

Am Beispiel der altmärkischen Region

Epidemiologische Erhebungen in Sachsen-Anhalt belegen eine bedeutungsvolle Salmonellenerkrankungsrate von 200 Fällen/100 000 Einwohner im Beobachtungszeitraum 1993–1997. Als häufigste Salmonellenserovare des Menschen wurden *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium* isoliert. Rabsch und Mitarb. (1998) wiesen auf einen zunehmenden Zusammenhang zwischen Salmonellosen beim Rind und den Erkrankungen beim Menschen aus o.g. Bundesland hin.

Zwischen 1993 und 1997 wurden in Sachsen-Anhalt insgesamt 126 Fälle der anzeigepflichtigen Tierseuche Rindersalmonellose amtlich registriert, davon 91 Fälle (=72,2%) im Regierungspräsidium Magdeburg (Altmark/Börde). Von 31 dieser Seuchenfälle wurden nach gleichem Algorithmus die klinische Symptomatik, die diagnostischen Ergebnisse, die epizootiologischen Erkrankungsursachen und die Bekämpfungsverfahren erhoben. Die durchschnittliche Größe der betroffenen Rinderbestände lag bei 235 Tiere/Bestand. Rindersalmonellose wurde in 15 Kälberbeständen, neun Milchkuhbeständen und sieben Milchkuh-/Kälberkomplexen festgestellt. In 24 Fällen war der Krankheitsverlauf akut, in vier Fällen akut-chronisch und in drei Fällen chronisch. Todesfälle (in 22 Beständen), Diarrhoe (in 26 Beständen), fieberhafte Pneumonie (in 19 Beständen) und Aborte (in sechs Beständen) bestimmten die klinische Symptomatik. Betroffen waren besonders Kühe nach dem Abkalben sowie Kolostral- und Tränkkälber.

Aus dem diagnostischen Untersuchungsmaterial (Sektionen, Aborte, Kotproben) konnten nachfolgende Salmonellaserovare isoliert werden: 20mal *S. Typhimurium*, sechsmal *S. Dublin*, zweimal *S. Enteritidis* und je einmal *S. Altona*, *S. Manhattan*, *S. Bovimorbificans*.

Während bei Milchkühen als endemisches Serovar *S. Typhimurium* vorherrschend war (62,5% der Fälle), konnte bei Kälbern neben *S. Typhimurium* (54,5% der Fälle) das speziesspezifische Serovar *S. Dublin* in 22,7% der Fälle ermittelt werden. Die Lysotypieergebnisse von *S. Typhimurium* zeigen eine Dominanz des Lysotyps DT 170 an bei ständigem Anstieg des Lysotyps DT 104 (1995=16%, 1996=23%, 1997=31% aller Lysotypierergebnisse Rind). Die Multiresistenz dieses Lysotyps wurde in den entsprechenden Antibiogrammen bestätigt.

Als ätiologische Ursachen für das Entstehen der Rindersalmonellosen konnten vornehmlich der Tierhandel (27,4% der Fälle) sowie Weidekontamination durch Fäkalien, infiziertes Futter und Enzootie-Rezidive (je 22,7% der Fälle) herausgearbeitet werden. Daneben waren Salmonellaeinträge durch Nagetiere, Tauben und Menschen ermittelbar.

Zur Bekämpfung der Rindersalmonellosen bietet die Rinder-Salmonellose-VO vom 29.11.1991 ausreichende administrative Grundlage. Bestandssperre, Verbringeverbot und Milchsperre als amtstierärztliche Maßnahmen in Verbindung mit spezifischer Immun-Metaphylaxe des Bestandes (Vakzine „Bovisal oral", „Zoosal oral", stallspezifische Vakzine) und Chemotherapie bei Einzeltieren bedingten in der Regel das Erlöschen der Tierseuchen. Für salmonellagefährdete Bestände (unkontrollierte Handelsverbindungen, Möglichkeit der Weidekontamination) haben sich immunprophylaktische Maßnahmen bewährt.

H.-H. Zehle · R. Schäfer · R. Körber
Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Stendal

Brucellose – Übertragung und Kontrolle

In Deutschland gilt die Brucellose als erloschen. In dieser Phase wird der Negativstatus durch periodische Kontrolluntersuchungen aufrecht erhalten. In einer Zeit, in der grenzüberschreitender Handel erleichtert wird, gewinnt das Thema der Seuchenbekämpfung wieder an Bedeutung, und es geht das Wort der „reemerging diseases" um. Die Brucellose ist eine Kandidatin hierfür und gibt damit Grund, dieses Thema aufzuwärmen.

Brucellose hat durch die angehörigen Serovaren ihre Heimat in bestimmten Tierarten, von wo aus die meisten von ihnen den Menschen befallen können. Der Mensch selbst ist eine epidemiologische Sackgasse. Kontaktinfektionen des Menschen beschränken sich auf bestimmte exponierte Berufsgruppen. Indirekte Infektionen erfolgen über die Aufnahme von infizierter nicht sterilisierter Milch und Milchprodukten – selten Fleisch. Berechnungen der Verluste sind zwar möglich auf seiten des Tieres, nicht aber in Bezug auf den Menschen und können somit nur teilweise richtig sein.

In der Mehrzahl europäischer Länder wird zur Bekämpfung der Brucellose ein Test- und Ausmerzungsprogramm verfolgt, Impfungen werden bei staatlichen Bekämpfungsverfahren kaum mehr eingesetzt. Ein kombiniertes Verfahren wurde in Australien durchgeführt, bei dem zunächst geimpft wurde, bis die Befallsrate auf 2% Reagenten abgefallen war, um anschließend auf das Test- und Ausmerzungsprogramm überzugehen.

Serologische Verfahren stehen im Vordergrund der Bekämpfung, wobei dort, wo es sich anbietet, Milch bevorzugtes Testmaterial ist. Die von der EU und von der OIE akzeptierten Testverfahren sind dargestellt. Die Komplementbindungsreaktion (KBR) gilt nach wie vor als Bestätigungstest, die Langsamagglutination (SLA) wird von der OIE nicht mehr als offizielles Verfahren aufgeführt. Problematisch ist die umfangreiche Kreuzreaktivität von Brucellen. Bisher hat kein Testverfahren mit eindeutigen Ergebnissen vorgelegt werden können. Zu den favorisierten Verfahren gehören hier heutzutage der Western Blot, der kompetitive und der Blocking ELISA sowie der Einsatz anderer Antigene als das vorgeschriebene LPS. Letzteres gilt als „leading antigen", Verzicht auf dieses Antigen würde gleichzeitig eine Reduzierung der Sensitivität bedeuten. Die teilweise Verlagerung der Diagnostikaproduktion in Privathand führt beim Einsatz des ELISA zu erheblichen Schwierigkeiten in der Harmonisierung der Ergebnisse.

C. Staak · C. Dorn
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich „Diagnostik und Epidemiologie", Berlin

Buchbesprechung

Hrsg.: G. Darai, M. Handermann, E. Hinz, H. G. Sonntag

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998. 620 S., 5 Abb., (ISBN 3-540-61995-X), geb., DM 198,–

Wie in allen anderen medizinischen Gebieten wächst der Wissensstand auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten von Jahr zu Jahr stark an. Sogar den Spezialisten dieses Faches fällt es schwer, Schritt zu halten. Moderne Lehrbücher über Infektionskrankheiten umfassen weit über 1000 Seiten. Welchen Stellenwert hat nun in dieser Situation ein Lexikon der Infektionskrankheiten?

Den Herausgebern des hier zu besprechenden Buches ist es gelungen, den Lexikonstil auf die Wissensvermittlung über Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Infektionskrankheiten erfolgreich und ansprechend anzuwenden. Es ist erstaunlich, wieviel wertvolle Information auf 586 Seiten ansprechend dargestellt werden konnte. Der Aufbau des Buches verlangte eine straffe Darstellung und eine Beschränkung auf das Wesentliche. Trotzdem gewann ich bei zahlreichen Stichproben nie den Eindruck oberflächlich oder zu vereinfachend informiert zu werden. Zu komplexeren Themen wird im Anschluß an den Text weiterführende Schlüsselliteratur angeboten.

Die Suche nach Information erfolgt einerseits direkt im Text, der die einzelnen Krankheitserreger in alphabetischer Reihenfolge enthält. Wer beispielsweise nach Pneumonie sucht, wird auf diesem Weg nicht fündig. Ein einfacher Umweg über den gut aufgebauten Index, der den alphabetisch geordneten Krankheitsbildern eine Erregerliste zuordnet, weist dann den Weg zur Detailinformation über Erreger und Krankheitsbild. Abgesehen von einigen Lücken – so fehlt beispielsweise im Index beim Stichwort „Pneumonie" die Erwähnung von Streptococcus pneumoniae – sind die Querverweise sorgfältig gestaltet. Für Leute, die dem Blättern lieber den Mausklick vorziehen, steht der Buchinhalt auf CD-ROM zur Verfügung. Auch dieses Medium ist gut gestaltet und läßt sich einfach benutzen.

Insgesamt ist dieses Lexikon eine Bereicherung und eine nützliche Quelle prägnant zusammengefaßter Informationen. Sie dürfte dem Büchergestell oder dem CD-Laufwerk verschiedener Berufsgruppen gut anstehen.

Ch. Ruef (Zürich)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 245–255 © Springer-Verlag 1999

GLP-Bundesstelle · Institut für gesundheitlichen Verbraucherschutz

GLP-INFO

7. Ausgabe

BLAC-AK GLP

Wie bereits in der 6. Ausgabe des GLP-INFO berichtet, wurde von der GLP-BSt auf einer Sitzung des BLAC-Arbeitskreises „GLP und weitere Qualitätssicherungssysteme" im Juni 1997 dargelegt, daß im Rahmen der EU-Mutual Joint Visits in Deutschland einige Problempunkte bei der GLP-Überwachung aufgefallen sind.

Von der EU-Arbeitsgruppe GLP wurde eine möglicherweise nicht ausreichende Qualifikation deutscher GLP-Inspektoren wegen fehlender Praxis und Erfahrung in der Durchführung von Inspektionen (115 Inspektoren für ca. 170 Prüfeinrichtungen entspricht etwa 0,75 Inspektionen pro Inspektor pro Jahr) vorgetragen und Maßnahmen zur Verbesserung der Harmonisierung der Überwachung in den Bundesländern angemahnt.

Dieser von der GLP-BSt erstattete Bericht hat eine Menge Aktivitäten ausgelöst und führte dazu, daß sich im September 1997 der Bund/Länder-Ausschuß Chemikaliensicherheit (BLAC) mit dem Thema beschäftigte. Es wurde Bedarf gesehen, sich der aufgezeigten Probleme anzunehmen, um negativen Reaktionen anderer Staaten vorzubeugen und internationale Abkommen nicht zu gefährden.

Infolge dieser BLAC-Sitzung wurde das Thema der Harmonisierung, Koordination und Straffung der GLP-Überwachung in etlichen weiteren Sitzungen von kleineren Arbeitskreisen des BLAC-AK GLP sowie des BLAC selbst kontrovers diskutiert. Die Meinungen der Ländervertreter zeigten, aus welchen Gründen auch immer, eine sehr große Bandbreite zur Lösung der Probleme auf. Insgesamt werden Maßnahmen zur Straffung und Harmonisierung der GLP-Überwachungsverfahren in den Bundesländern für notwendig erachtet. Nur ganz wenige Länder sahen – möglicherweise in Verkennung der Tatsache, daß GLP nicht an der Landesgrenze endet, sondern ein internationales Geschäft ist – überhaupt keinen Handlungsbedarf.

Einen Konsens erzielte man bisher noch nicht, womit in unserem föderalen System (GLP-Überwachung ist Sache der Länder) so schnell auch nicht zu rechnen war.

Diskussion verschiedener Harmonisierungsmodelle

Diskutiert wurden u.a. folgende Harmonisierungsmodelle:

a) Gastinspektionen über Ländergrenzen hinweg,
b) regionale Länderverbunde mit gemeinsamen Inspektorenpools,
c) Zentralisierung bei einer Zentralstelle der Länder, die bisher in die GLP-Überwachung nicht involviert war,
d) Koordinierungsstelle bei der GLP-BSt mit zentralem Inspektorenpool für alle Bundesländer.

Alle Modelle haben ein Für und Wider und je nach Interessenlage wird zur Zeit über Vor- und Nachteile diskutiert, ohne daß sich bisher eine Lösung abzeichnet.

Die meisten Länder haben erkannt, daß ein „Vorrätighalten" mehrerer GLP-Inspektoren für Eventualitäten ohne bzw. mit unzureichender Inspektionspraxis nicht sachdienlich ist. Diese Länder haben bereits die Anzahl ihrer „aktiven" GLP-Inspektoren reduziert oder sind dabei, es zu tun (derzeit sind nur noch 80 Inspektoren gemeldet). Man ist zunehmend bereit, Inspektoren bei Bedarf in Amtshilfe an andere bzw. von anderen Bundesländer(n) „auszuleihen". Wenn alle Länder ähnlich verfahren würden, wäre die Forderung der EU nach ausreichend erfahrenen GLP-Inspektoren abgeschlossen.

Auf einer der letzten Sitzungen des BLAC-AK GLP wurde beschlossen, daß zur Harmonisierung der GLP-Überwachungspraxis in den Ländern ein „Leitfaden" (evtl. eine „SOP") erarbeitet werden soll. Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Hamburg hat in dieser Hinsicht viel Arbeit geleistet und ein Dokument erarbeitet, welches auf der nächsten BLAC-Sitzung vorgestellt werden soll. Wenn sich die Ländervertreter auf ein gemeinsames Vorgehen im Rahmen dieses Leitfadens einigen könnten, wäre ein großer Schritt in die richtige Richtung getan. Ein Zeichen wäre schon ge-

GLP-Bundesstelle im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin; Ansprechpartner: Dr. Hans-Wilhelm Hembeck, Dr. Wolf Borchhard Bulling, Dr. Marina Gottschalk

setzt, wenn die überwiegende Zahl der Länder dem Leitfaden folgen würde.

Länderübergreifende Zusammenarbeit

Ein Kristallisationskeim zur länderübergreifenden Zusammenarbeit hat sich bereits gebildet. Vertreter der Länder Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein haben sich mehrere Male in Hamburg getroffen und sich für eine länderübergreifende Zusammenarbeit mit gemeinsamem Inspektorenpool ausgesprochen. Dieser noch recht kleine, aber aktive Verbund steht weiteren Interessenten offen. Bleibt zu hoffen, daß bald alle Länder aktiv an der Harmonisierung der GLP-Überwachung mitwirken, damit international erst gar nicht der Eindruck eines uneinheitlichen Systems aufkommt. Ansonsten könnten ausländische Partnerstaaten auf die Idee verfallen, das eine oder andere Bundesland speziell unter die Lupe zu nehmen (evtl. vorzugsweise die wenig GLP-erfahrenen).

Sitzung des OECD-Rates

Auf der Sitzung des Rates der OECD wurden am 26. November 1997 drei wichtige Entscheidungen getroffen:

1. Das Advisory Document „The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the OECD Principles of Good Laboratory Practice“ des GLP-Panel wurde ohne Diskussion angenommen und zur Publikation freigegeben (Januar 1998).
2. Die „Revised OECD Principles of Good Laboratory Practice“ haben die letzte Hürde genommen und wurden ohne Änderungen in der vom GLP-Panel vorgelegten Form vom Rat angenommen und verabschiedet. Wann und in welcher Form diese revidierten GLP-Grundsätze in deutsches Recht übernommen werden, ist derzeit noch nicht abzusehen. Die EU ist zunächst gefordert, diese Regelungen zu übernehmen und in allen Amtssprachen zu veröffentlichen. Eine mit Österreich und der Schweiz abgestimmte deutsche Übersetzung wird der EU-Kommission in naher Zukunft übergeben werden. Da GLP ein internationales Instrumentarium ist und multinational aktive Prüfeinrichtungen sich nach dem internationalen Standard ausrichten müssen, sind die GLP-Inspektoren in Deutschland bereit, eine vorzeitige Umstellung auf die revidierten GLP-Grundsätze in den Prüfeinrichtungen wohlwollend zu akzeptieren.
3. Vom Rat wurde eine Entscheidung angenommen, die vom Joint Meeting eingebracht worden war, daß auch Nicht-OECD-Staaten bei entsprechender Umsetzung aller OECD-Entscheidungen/Papiere die Tür zur gegenseitigen Anerkennung von Prüfergebnissen offen stehen soll.

Auf der Sitzung des „OECD-Panel on GLP” am 27. und 28. 1. 1998 wurde das endgültige Mutual Joint Visit (MJV)-Programm der OECD verabschiedet. Diese multilateralen Verifizierungsbesuche zur Überprüfung der nationalen GLP-Überwachungssysteme werden 1998 starten und sollen in drei Jahren beendet sein. Über die Ergebnisse wird zu gegebener Zeit berichtet. Zum Abschluß der Sitzung des GLP-Panel wurde ein neues Präsidium gewählt. Chairman wurde Stan Woollen (U.S.-FDA) und Vice-Chairman wurde Dr. H.-W. Hembeck (Deutschland).

EU-Aktivitäten

Wenig zu berichten gibt es zur Zeit von EU-Aktivitäten. Im Dezember 1997 wurde allen Mitgliedsstaaten der Final Draft Report über die europaweit durchgeführten Mutual Joint Visits in den Jahren 1995/96 zugesandt. Dieser Report soll auf der nächsten Sitzung der EU-Arbeitsgruppe GLP verabschiedet werden. Eine für April 1998 avisierte Sitzung wurde verschoben, da die Zuständigkeit für GLP innerhalb der Kommission wechselte. Sie ist jetzt bei der Generaldirektion GDIII/C4 angesiedelt, und die zuständigen Personen müssen sich erst in das Thema GLP einarbeiten.

Die GLP-Bundesstelle informiert

Zweite Bundesweite Arbeitstagung

Am 23. und 24. 3. 1998 fand die zweite „Bundesweite Arbeitstagung zum GLP-Überwachungsverfahren in Deutschland” bei der GLP-Bundesstelle in Berlin statt. Die mehr als 90 Teilnehmer waren zumeist GLP-Inspektoren aus den Bundesländern, aber auch Inspektoren aus unseren Nachbarstaaten Österreich und Schweiz sowie Vertreter aus den Bewertungsbehörden und der Industrie belebten das Bild.

Nach fachbezogenen einleitenden Grußworten des Direktors des BgVV, der Vertreterin des BMU sowie der für die GLP-BSt zuständigen Fachbereichsleiterin im BgVV wurden in 23 Vorträgen und Statements alle Teilnehmer über die Entwicklungen im Bereich GLP informiert.

Tagungs-Themen

Themen waren u.a. die revidierten GLP-Grundsätze, EU-MJV, Statistik der Inspektionen, Computergestützte Systeme, Probleme aus Sicht der Prüfeinrichtungen, Inspektionspraxis in den USA, „wichtige Änderungen“ in Prüfeinrichtungen, andere QS-Systeme, länder- bzw. staatenübergreifende GLP-Inspektionen, GLP im Zulassungs- und Bewertungsverfahren, Study Audits sowie Beteiligung externer Sachverständiger. Es wurde viel diskutiert und man bedauerte, daß nicht noch ein dritter Tag für diesen fruchtvollen Meinungsaustausch zur Verfügung stand.

Allgemeines

Bei GLP-Inspektionen in Deutschland, in deren Verlauf auch routinemäßig Study Audits durchgeführt werden, wurden von den GLP-Inspektoren drei Prüfungen als nicht GLP-konform eingestuft. Die GLP-BSt hat hierüber die entsprechende deutsche Bewertungsbehörde und die zuständigen Stellen in den EU- und OECD-Mitgliedsstaaten informiert.

Zulassung von Pflanzenschutzmitteln

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln wurden bei zwei Versuchsberichten einer italienischen Prüfeinrichtung Unstimmigkeiten festgestellt. Auf Anregung der Biologischen Bundesanstalt wurden daraufhin Study Audits dieser Prüfungen durch GLP-Inspektoren der italienischen Überwachungsbehörde durchgeführt. Im Ergebnis wurden bei einer Prüfung gravierende Mängel festgestellt. Die Prüfung wurde als nicht GLP-gerecht beurteilt und dem Auftraggeber die Verwendung der Prüfung bei europäischen Zulassungsbehörden untersagt. Das Konsensdokument „Aufbewahrung und Archivierung" wurde überarbeitet. Die Bekanntmachung vom 5.5.1998 findet sich im Bundesanzeiger Nr. 98, S. 7439–7440.

Nach langem Anlauf ist nun endlich die EU-Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten am 16.2.1998 in Kraft getreten (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 123, 41. Jahrgang, vom 24.4.1998). Relevante im Rahmen dieser Richtlinie geforderte Prüfungen sind danach unter Einhaltung von GLP durchzuführen.

Im Oktober 1997 erschien die dritte Auflage des Fachbuches „Textsammlung und Einführung in GLP" von Schlottmann/Kayser, eine Zusammenstellung aller Gesetzestexte, Beschlüsse, Richtlinien, Verträge und Empfehlungen zum Thema GLP, beim Behr's Verlag in einer Loseblatt-Sammlung.

Tagungsbericht FDA-Fortbildung

Im Rahmen dieses GLP-INFO Nr.7 berichtet der GLP-Inspektor Dr. M. Heuermann, NRW, über seine Teilnahme an einer Fortbildungsveranstaltung bei der FDA, Department of Health and Human Services, National training course for FDA investigators in Good Laboratory Practices, vom 18. bis 22.8.1997 in Jefferson, Arkansas, USA.

Zu dem GLP-Trainingskurs waren neben 42 amerikanischen Inspektorinnen und Inspektoren auch Inspektoren aus Staaten geladen, mit denen die USA auf dem Gebiet der Überwachung der Guten Labor Praxis ein Memorandum of Understanding (MOU) unterzeichnet haben. Von den sechs eingeladenen MOU-Partnern (Kanada, Deutschland, Frankreich, Japan, Schweden und Schweiz) sind die Staaten Kanada mit Herrn R. Ferland, Deutschland mit Herrn Dr. M. Heuermann, Frankreich mit Frau D. Abdon, Schweden mit Herrn Dr. R. Hede und Schweiz mit Herrn Dr. H. Hartmann der Einladung gefolgt.

Im Vorfeld des Trainungskurses wurde innerhalb der FDA die Teilnahme der MOU-Partner vor dem Hintergrund der für diese dadurch möglichen Einsichtnahme in die amerikanische GLP-Überwachung kontrovers diskutiert. Letztlich wurden MOU-Partner eingeladen, von deren Überwachungssystem sich die USA ein Bild verschaffen wollten, bzw. bei denen Fortbildungsbedarf gesehen wurde. Der ebenfalls eingeladene MOU-Partner Japan hat auf die Einladung nicht reagiert.

Der Kursus wurde in den Gebäuden des National Center for Toxicological Research (NCTR) durchgeführt. Das NCTR ist eine staatliche PE, die der amerikanischen GLP-Überwachung unterliegt und als GLP-konform angesehen wurde. Neben einer reinen Wissensvermittlung auf dem Gebiet „GLP-Regularien" in Form von Vorlesungen gab es Gelegenheit zur Vertiefung und Anwendung des vermittelten Lehrstoffes. Dazu wurden in kleinen Gruppen die Räume und Funktionseinheiten der GLP-Prüfeinrichtung NCTR inspiziert. Die Inspektionspraxis konnte so unter Anleitung der Veranstalter an im NCTR laufenden oder dort abgeschlossenen Prüfungen demonstriert, geübt und vertieft werden. Zum Training des Study Audit wurden Prüfungsunterlagen an die in Gruppen eingeteilten Kursteilnehmer ausgegeben. Die Ergebnisse der Gruppenarbeit wurden von einem Gruppensprecher dem Plenum vorgetragen und gemeinsam diskutiert. Der Trainingskurs wurde mit einer schriftlichen Prüfung, deren Bestehen die Voraussetzung für die Bescheinigung der erfolgreichen Kursteilnahme war, abgeschlossen.

Die amerikanischen Teilnehmer wurden aus fünf der Regionen, in die die USA unter FDA-GLP-Überwachungsgesichtspunkten eingeteilt ist, entsandt. Je nach Größe und GLP-Einrichtungsdichte wurden aus den Überwachungsregionen Nordost, Zentrum, Südost, Südwest und Pazifik unterschiedlich viele „Field Investigators" zur Teilnahme zugelassen. Neben den GLP-Inspektionen werden von den amerikanischen GLP-Inspektoren auch GMP- und GCP-Inspektionen im Auftrag der „Division of Scientific Investigations" (DSI) durchgeführt. Eine wie bei deutschen Inspektoren aus NRW übliche Laborleitertätigkeit in einem „GLP-analogen" Laborbereich ist bei amerikanischen Inspektoren nicht üblich. Die Labortätigkeit der deutschen GLP-Inspektoren wurde von allen Gesprächsteilnehmern positiv beurteilt.

Organisator des straff und gut organisierten Trainingskurses war die Abteilung „Department of Health & Human Services" der FDA, namentlich vor Ort Herr Dr. James F. McCormack vom „Office of Regulatory Affairs". Die Kursthemen waren gemischt, das heißt es wurden zunächst die gesetzlichen Grundlagen (CFR, Code of Federal Regulations von FDA und EPA) von FDA- und EPA-Angehörigen sowie Externen (Consultants) vorgetragen. Die Themenauswahl, die gute Mischung zwischen Inspektionstheorie, Gesetzeslage, Umsetzung in der Praxis, Inspektionstraining und Diskussion waren eine gute Grundlage zur GLP-Basiswissensvermittlung im Bereich der nichtklinischen, toxikologischen Prüfung entsprechend der OECD Kategorien 2 und 3. Im Vortrag der EPA-Vertreterin, Ms. Francisca Liem, zeigten sich deutliche Unterschiede in der Auslegung der GLP zwischen EPA und FDA kontrolliertem Bereich. Die FDA ist unter GLP-Gesichtspunkten nur zuständig für GLP-Prüfungen im Bereich der nichtklinischen Toxikologie (entsprechend OECD-Kategorie 2, 3 und 8). Die übrigen GLP-pflichtigen Bereiche überwacht die EPA. Aufgrund der zahlreichen Unterschiede zwischen EPA- und FDA-GLP-Regularien wird zur Zeit an einer inneramerikanischen Harmonisierung im Rahmen eine MOU zwischen FDA und EPA gearbeitet.

Durch die Teilnahme am OECD-GLP-Inspektorentraining in London (GLP-Inspektors Training Course on the

Application of GLP-Principles to Computerised Systems) im Herbst 1996 war es mir möglich, einen Vortragenden vom CDER zu dem Thema „Practical Advice on Auditing Computerised Systems" vor europäischen Inspektoren und zu dem Thema „Computer Systems" vor amerikanischen Inspektoren zu hören. Im Gegensatz zu den als fast unerreichbar dargestellten Anforderungen im OECD-Vortrag wurden die Anforderungen an computerisierte Systeme in letzterem Vortrag durchaus realitätsnah, praxisorientiert und bei GLP-Inspektionen umsetzbar beschrieben.

Amerikanische GLP-Richtlinien

Mitarbeiter des NCTR stellten die Umsetzung und Implementierung der amerikanischen GLP-Richtlinien vor. Durch gruppenweise Labor- und Einrichtungsbegehungen unter fachkundiger Führung von erfahrenen GLP-Inspektoren konnten sich die Kursteilnehmer ein Bild von der GLP-Realität in der Einrichtung verschaffen. Durch eigene sowie durch Fragen der anleitenden GLP-Inspektoren konnte wie bei einer realen GLP-Inspektion das GLP-Gerüst des NCTR hinterfragt und evaluiert werden. Im Verlauf des Inspektionstrainings in den Räumen und Dokumenten des NCTR zeigten sich jedoch auch für die Veranstalter offen sichtbar und angesprochen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Umsetzung der GLP-Anforderungen. Es fehlten z.B. Validierungen der Methoden zur Gehaltsbestimmung von Prüfsubstanzen in Applikationsfuttermischungen oder es glichen SOP-Ordner einer teilweise handschriftlichen Loseblattsammlung.

Wenngleich bei einzelnen Details und Begriffen durchaus unterschiedliche Interpretationen unter GLP-Gesichtspunkten möglich sind, erscheint mir die Kontrolle der GLP in bezug auf einzelne Studien unter Anwendung der CFR-Regularien der FDA ebenso effektiv möglich zu sein wie ein „Study Audit" unter GLP-OECD-Richtlinien. Anhand der im Kurs ausgegebenen „forms 483" aus amerikanischen GLP-Inspektionen läßt sich erkennen, daß die Inspektionstiefe mit deutschen Inspektionen vergleichbar ist. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den OECD-GLP-Richtlinien und den GLP-CFR (Code of Federal Regulations) bestehen auf dem Gebiet der Archivierung: Die FDA verlangt für Rohdaten eine Archivierung über einen Zeitraum von zwei bis sechs Jahren nach Einreichen der Studien zur Zulassung, die EPA verlangt eine Archivierung über den gesamten Zeitraum der Vermarktung der Chemikalien.

Die Zahl der amerikanischen GLP-Inspektionen ist in den letzten Jahren rückläufig. Der Ablauf und der Anstoß zu einer amerikanischen GLP-Inspektion unterscheiden sich deutlich von dem der deutschen Inspektion. Deutsche Prüfeinrichtungen unterliegen einer regelmäßigen Überwachung und enden, sofern die Voraussetzungen gegeben sind, mit der Erteilung eines für maximal vier Jahre gültigen Zertifikates. Ein gezieltes Study Audit auf Anfrage der Zulassungsbehörde erfolgt in Deutschland äußerst selten. Ein zeitlich befristetes GLP-Zertifikat wie in Deutschland wird in den USA nicht erstellt. In den USA war der Anlaß zu einer GLP-Inspektion in der Vergangenheit häufig, und wird es nach Aussage der Veranstalter in der Zukunft beabsichtigterweise vermehrt sein, eine Anfrage der amerikanischen Bewertungsbehörde zu einer speziellen zulassungsrelevanten Studie. Das heißt, daß erst der begründete Verdacht auf GLP-relevante Abweichungen in einer vorgelegten Studie oder die große Bedeutung der Studie für die Zulassung zu einer GLP-Inspektion führen, die sich dann überwiegend mit dieser einen Studie befassen wird. Sofern amerikanische GLP-Studien bei deutschen Zulassungsbehörden vorgelegt werden, sollte dies berücksichtigt werden und zu einer entsprechenden Anfrage über die GLP-Bundesstelle bei der FDA mit der Bitte um Inspektion der Prüfeinrichtung bzw. der Studie führen.

Ablauf einer GLP-Inspektion

- Toxikologische nichtklinische Prüfungen, eingereicht im Rahmen einer Arzneimittelzulassung (z.B. NDA, New Drug Application) bei der FDA (CDER, Center for Drug Evaluation and Research/ORA, Office of Regulatory Affairs), werden von der Bewertungsbehörde überprüft/bewertet.
- Bei spezifischen Fragen oder Zweifeln an der Validität wird von der Bewertungsbehörde bei der DSI (Division of Scientific Investigations) der Bedarf an einer GLP-Inspektion angemeldet.
- Die DSI veranlaßt eine GLP-Inspektion über die zu den Regionen gehörenden „GLP-Field Inspectors".
- Der „Field Inspector" inspiziert die PE bzw. die Studie. Nach Gesprächen mit Inspektoren handelt es sich hierbei in der Regel um study based inspections, gleichzeitig dienen diese Inspektionen auch dem regelmäßigen GLP-Überwachungsprogramm.
- Teaminspektionen finden in der Regel nicht statt.
- Der Inspektor hält seine „observations", reine Beobachtungen, auf dem Formblatt mit der Nr. 483 fest. Ein „form 483" verbleibt in der PE, eins dient als Grundlage für den „report (narrative)".
- Der Report enthält keine Beurteilung zur GLP-compliance, sondern nur als „recommendation" Empfehlung an die DSI zu verstehende Wertungen: NAI, VAI oder OAI:
  a) NAI: No Action Indicated; keine Abweichungen von Regularien.
  b) VAI: Voluntary Action Indicated; geringfügige Abweichungen von den Regularien.
  c) OAI: Official Action Indicated; schwerwiegende Abweichungen von den Regularien. Regulatorische Maßnahmen erforderlich.
- Der narrative Bericht wird von einem zweiten GLP-Inspektor „reviewer" gegengelesen und geht dann zur Bewertung ans DSI „headquarter reviewer".
- Je nach Einschätzung des „headquarter reviewer" in Zusammenarbeit mit dem Zulasser, der die Inspektion veranlaßt hat, wird im Falle der Beurteilung des Inspektionsreports nach a) und teilweise in Fällen nach b) an die Prüfeinrichtung lediglich ein „Letter of Information" und in anderen Fällen nach b) sowie immer im Falle von c) ein „Warning Letter" versandt.
- Die PE erhält in der Regel eine 30-Tag-

esfrist zur Stellungnahme und Beantwortung der im „Warning Letter" gestellten Fragen.

- Nach erfolgter Stellungnahme durch die PE wird der Bericht und die zur Zulassung eingereichte Studie abschließend als GLP-konform bzw. als not in compliance bewertet.

Da die amerikanischen Haushaltsmittel z.Z. knapp bemessen sind, bereitet die Fort- und Weiterbildung von Mitarbeitern zum einen Probleme finanzieller Art, als auch Probleme vor dem Hintergrund der Arbeitsbe- und -auslastung. So war diese Fortbildung auf dem Gebiete GLP nach mehreren Jahren die erste dieser umfassenden Art für viele der teilnehmenden Inspektoren. Man ist sich dieses Problems vor dem Hintergrund der hohen Fluktuation der GLP-Inspektoren (Standzeit ca. sechs Jahre) bewußt und hofft, in absehbarer Zeit weitere dieser Kurse anbieten zu können.

Als Teilnehmer des MOU-Partners Deutschland bedanke ich mich bei den amerikanischen Organisatoren für die Einladung zur Kursteilnahme sowie für die offenen Diskussionen. Da nicht nur die Kursteilnehmer, sondern auch die Veranstalter sehr interessiert an der Organisation der GLP-Überwachung in Deutschland waren, schlage ich vor, daß, sofern zu einem späteren Zeitpunkt Gelegenheit zu einer erneuten Kursteilnahme gegeben sein sollte, der deutsche Teilnehmer von den Veranstaltern Gelegenheit bekommt, eine Vorstellung des deutschen GLP-Überwachungssystems in Form eines Kurzvortrages zu geben.

GDCh-Fachveranstaltung zur Vergleichbarkeit verschiedener QS-/QM-Systeme im Bereich der psysikalisch-chemischen Prüfungen

Die Frage nach der Vergleichbarkeit der Qualitätssicherungssysteme Gute Laborpraxis (GLP) und EN45000ff (zukünftig ISO/DIS 17025) sowie DIN/ISO 9001 war in jüngster Vergangenheit immer wieder Thema von Diskussionen, sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene. Grund für diese Diskussionen war, daß in vielen analytischen Laboratorien der chemischen Industrie in den vergangenen zehn Jahren zum einen aufgrund von gesetzlichen Forderungen, zum anderen aus Eigentinteresse zur besseren Kontrolle von Entwicklungs- und Herstellprozessen die verschiedenen QS-/QM-Systeme parallel implementiert worden waren.

Dies bedeutete einen hohen Einführungsaufwand im Labor, Flexibilität und enormen Folgebedarf an Zeit und Kosten durch externe Mehrfachüberwachungen (GLP-Inspektoren, Akkreditierer, Zertifizierer) derselben Bereiche. Verständlich daher war der Ruf der Industrie nach einer gewissen Harmonisierung und Entlastung.

Unbestritten war in diesem Zusammenhang für jeden Diskussionspartner, daß lediglich im Bereich der Durchführung von physikalisch-chemischen Prüfungen (Analytik) Vergleichbarkeit der Systeme besteht. Auf einer Fachveranstaltung der GDCh im Rahmen der „Analytica Conference 98" am 21.4.1998 in München wurden Experten aus den Bereichen GLP, Akkreditierung, Zertifizierung und aus der Industrie eingeladen, um dieses Thema von allen Seiten zu beleuchten und gewisse Leitlinien vorzugeben, inwieweit eine gegenseitige Akzeptanz möglich ist. Die lebhaften Diskussionen zwischen erfahrenen GLP-Inspektoren, Begutachtern nach EN45000 ff sowie DIN/ISO 9000 ff und betroffenen Industrievertretern bestätigten das Ergebnis einer Arbeitsgruppe „GLP und Akkreditierung" aus dem Jahre 1994 (Teilnehmer: BMU, BMG, BMWi, Länder, VCI, DAP, DACH, GAZ, GLP-BSt), daß die gesetzlich geregelte amtliche Überwachung nach GLP und die Akkreditierung auf freiwilliger Basis nach EN 45000ff bzw. Zertifizierung nach DIN/ISO 9000 ff aufgrund ihrer Aufgabenstellungen und deren Erfüllung, der Zielgruppe sowie der Art der Überwachung so unterschiedlich sind, daß ein Ersetzen des einen Systems durch das andere derzeit nicht möglich ist. Gemeinsame Begehungen von GLP-Inspektoren und Begutachtern hatten gezeigt, daß Interessenlage, Schwerpunktsetzung und Art der Inspektion/Auditierung bei den QS/QM-Systemen recht unterschiedlich ausgebildet waren.

Zum Teil wurden lediglich Einführungsbesprechung und Abschlußdiskussion gemeinsam bestritten, da die unterschiedlichen Zielsetzungen von Inspektoren und Auditoren nicht auf einen Nenner gebracht werden konnten. Zuweilen wurden gemeinsame Vor-Ort-Begehungen im Labor sogar eher als den Ablauf störend empfunden, da sich die zeitlichen und inhaltlichen Vorstellungen zur Überprüfung von Labortätigkeiten bei Auditoren und GLP-Inspektoren erheblich unterschieden. Auch das Labor hatte Probleme, mit Hilfe des internen Qualitätssicherungspersonals die unterschiedlichen Bedürfnisse zu befriedigen und mußte sich zuweilen aufteilen.

Fazit war: Ein gemeinsames Audit reduziert zwar die zeitliche Belastung des Labors, da die Störung des Arbeitsablaufs nur einmal stattfindet. Allerdings ist kaum eine Reduktion im Umfang der GLP-Inspektion und der Begutachtung zu erwarten, da zu unterschiedliche Ansätze und Zielrichtungen und auch Vorgehensweisen zu beobachten sind.

Positiv wurde festgestellt, daß es bestimmte Module gibt, die sehr ähnlich überwacht werden. Des weiteren wurde vorgetragen, daß das eine oder andere System bestimmte Module derart intensiv inspiziert, daß diese Module vom jeweilig anderen System nicht unbedingt mehr eingesehen werden müssen. So konnte von GLP-Seite ausgesagt werden, daß in Prüfeinrichtungen, die lediglich physikalisch-chemische Prüfungen durchführen, bei vorliegender Akkreditierung für den zu inspizierenden Laborbereich bestimmte Module, wie z.B. die Überprüfung von Personalunterlagen (Tätigkeitsbeschreibungen, C. Vs., Aus- und Weiterbildung), von Meßgeräten und Instrumenten (Gerätebücher, Wartung, Kennzeichnung), von Räumlichkeiten (Pläne, Eignung, technische Ausstattung, Umweltbedingungen), von Reagenzien (Kennzeichnung, Lagerung) sowie von Datenverarbeitungssystemen (Validierung bzw. Akzeptanztest der Soft- und Hardware, Datensicherung) mit ruhigem Gewissen lediglich kurz und stichprobenhaft inspiziert werden müßten. Diese Module werden z.B.

durch Auditierung nach EN 45 000 ff überproportional abgedeckt. Voraussetzung in diesem Zusammenhang ist, daß tatsächlich dieselben Räumlichkeiten/Einrichtungen von beiden Seiten erfaßt werden. Hierzu ist die Einsichtnahme in den detaillierten Begutachterbericht mit Abgleich der Laborlagepläne unumgänglich. Bei einer GLP-Inspektion könnte man sich in derartigen Fällen mehr auf Study Audits konzentrieren.

Ähnliche Aussagen in umgekehrter Form konnten auch die anwesenden Akkreditierer und Zertifizierer unterstreichen. Es existieren bereits Vorgaben, daß bestimmte Module während eines Akkreditierungs-Audits vernachlässigbar sind, wenn eine Einrichtung eine gültige GLP-Bescheinigung vorweisen kann. Zu den von GLP aus Sicht eines Akkreditierers überproportional abgedeckten Modulen zählen z.B. Lenkung der Dokumente und Daten, Lenkung der vom Auftraggeber beigestellten Prüfgegenstände, Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von Prüfgegenständen, Prozeßlenkung, Prüfplan, Lenkung von Qualitätssicherungsaufzeichnungen sowie interne Qualitätsaudits.

Festgestellt wurde weiterhin, daß in dem Jahr, in dem eine GLP-Inspektion stattfindet (nach der ChemVwV-GLP ca. alle vier Jahre), auf eine Vor-Ort-Begehung durch Akkreditierer und Zertifizierer verzichtet werden kann. Außerdem sollte angestrebt werden, daß Akkreditierer und Zertifizierer, wenn es sich um denselben Bereich (dieselben Laboratorien) handelt, ihre Vor-Ort-Begehungen alternierend gestalten sollten, d.h. der eine kommt nach einem Jahr, der andere nach zwei Jahren, der erste wieder nach drei Jahren usw.

Diese oben beschriebenen Verfahrensweisen zur gegenseitigen Anerkennung bestimmter Überwachungsmodule bzw. -praxis auf dem Sektor der Durchführung von physikalisch-chemischen Prüfungen sollten allen auf diesem Gebiet tätigen Organisationen nahegelegt werden, um den Aufwand für Überwacher und Überwachte zu minimieren. ❑

Arbeitsgruppe „Textilien" beim BgVV

Bericht über die 9. Sitzung des Arbeitskreises „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln"

Arbeitsgruppe „Textilien" des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) am 29.9.98 in Berlin

Am 29.9.98 fand in Berlin die 9. Sitzung des Arbeitskreises „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln" der Arbeitsgruppe „Textilien" des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) statt. Dabei wurden folgende Themen besprochen: Freisetzung von Schwermetallionen aus Textilien, Kennzeichnungsgrenzwert für Formaldehyd in der Gefahrstoffverordnung, Freisetzung von Chrom(VI)-Ionen aus Leder, Forschungsvorhaben des DWI „Freisetzung von Textilhilfsmitteln und -farbstoffen aus textilen Bedarfsgegenständen und Übergang auf die Haut", Toxikologisches Prüfprogramm der Industrie.

Der Arbeitskreis verschaffte sich einen Überblick über das Vorkommen der folgenden Metalle in Bekleidungstextilien: Antimon, Arsen, Blei, Cadmium, Chrom, Kobalt, Kupfer, Nickel, Quecksilber, Selen, Zinn, Zink und Zirkonium. Ein mögliches Vorkommen von Antimon in Textilien erklärt sich aus der Verwendung bestimmter Flammschutzmittel, die bei Bekleidungstextilien jedoch nicht eingesetzt werden. Daneben enthält Polyester ca. 300 ppm Antimon. Derartige Gehalte werden auch bei Kunststoffen in Kontakt mit Lebensmitteln als gesundheitlich unbedenklich angesehen. Arsen wird in der Textilindustrie nicht verwendet. Früher wurden z.B. in den USA vereinzelt Arsenverbindungen bei der maschinellen Baumwollernte als Entlaubungsmittel eingesetzt, wobei jedoch Restgehalte bei der Verarbeitung der Baumwolle entfernt werden. Blei-, Cadmium- und Quecksilberverbindungen werden in der Textilindustrie sowie zur Herstellung von Farbmitteln und Textilhilfsmitteln nicht verwendet. Hier gibt es bereits Verbotsregelungen nach dem Chemikalienrecht (Gefahrstoffverordnung, Chemikalienverbotsverordnung).

Chrom, Kobalt, Kupfer und Nickel werden in Metallkomplexfarbstoffen verwendet. Aus den Textilien migrieren dabei die im Farbstoff komplex gebundenen Ionen. Daneben ist die Nachchromierung von Beizenfarbstoffen für Wolle zu erwähnen. Bei diesem Verfahren ist eine Nachbehandlung mit Dichromat zum Erzielen eines hohen Echtheitsniveaus erforderlich. Dabei entstehen 1:2-Metallkomplexfarbstoffe. Durch Überdosierung des Dichromats beim Nachchromierungsprozeß kann es zu hohen eluierbaren Chrom(VI)-Gehalten im Endprodukt kommen. Eine Verwendung von Selen für Bekleidungstextilien ist nicht bekannt. Zinnverbindungen werden zum Beizen und Ätzen sowie zum Erschweren von Seide verwendet. Zinksalze dienen ebenfalls zum Beizen und

Ätzen, Zinkoxid wird als Farbpigment verwendet. Zirkoniumverbindungen werden als Flammschutzmittel für Wolle verwendet (Zirpro-Verfahren), nicht jedoch für Bekleidungstextilien, daneben werden Zirkonsalz-Paraffin-Emulsionen als Wasserschutz-Imprägnierungen eingesetzt. Aus dermatologischer Sicht spielen Metallverbindungen (Nickel, Kobalt) nur bei Accessoires (Knöpfe, Reißverschlüsse, Nieten) eine Rolle, ansonsten bei Bekleidungstextilien nicht. Das gilt auch für Chromverbindungen. Die angesprochenen Metalle geben nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand bei Bekleidungstextilien keinen Anlaß zur Besorgnis.

Kennzeichnungsgrenzwert für Formaldehyd

Im weiteren Verlauf der Sitzung wurde der Kennzeichnungsgrenzwert für Formaldehyd in der Gefahrstoffverordnung besprochen. Nach § 8 Absatz 2 der Gefahrstoffverordnung sind Erzeugnisse, die Formaldehyd freisetzen, nach Anhang III Nr. 9 zu kennzeichnen. Anhang III Nr. 9 lautet: Textilien mit einem Massengehalt von mehr als 0,15 vom Hundert an freiem Formaldehyd, die beim bestimmungsgemäßem Gebrauch mit der Haut in Berührung kommen und mit einer Ausrüstung versehen sind, sind mit dem Satz zu kennzeichnen: „Enthält Formaldehyd. Es wird empfohlen, das Kleidungsstück zur besseren Hautverträglichkeit vor dem ersten Tragen zu waschen." Im Arbeitskreis wurde die Frage besprochen, ob aus Gründen des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes strengere Grenzwerte bzw. ein Anwendungsverbot für den Einsatz von Formaldehyd in textilen Bedarfsgegenständen vorgesehen werden sollten.

Zunächst wurde nach dem Stand der Technik gefragt. Sehr niedrige Gehalte (<30 ppm) sind in Textilien erreichbar, wenn auf eine entsprechende Ausrüstung sowie bestimmte Färbungen verzichtet wird. Das ist beispielsweise für Babywäsche incl. Babybettwäsche zu empfehlen. Bei Untersuchungen von Bekleidungstextilien auf dem deutschen Markt wurden in den letzten Jahren bis auf Einzelfälle nur Erzeugnisse mit Gehalten <500 ppm gefunden. Bei Textilien mit Hautkontakt liegen die Gehalte in der Regel noch erheblich unter diesem Wert.

Dermatologische Aspekte

Aus dermatologischer Sicht wurde geäußert, daß seit 1980 in Hautkliniken textilbedingte Formaldehydallergien kaum noch klinisch relevant sind. Diese Aussage deckt sich mit dem Ergebnis einer aktuellen epidemiologischen Studie: Nach einer vom Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) vorgenommenen Auswertung von mehreren tausend Patienten aus 17 Hautkliniken, die wegen des Verdachts auf ein allergisches Kontaktekzem getestet wurden, ergab sich das Resumee, daß Formaldehyd kein Allergen im privaten Bereich darstellt. Formaldehyd enthaltende Harze in Bekleidungstextilien haben als Allergene keine Bedeutung mehr. Der derzeitige Kennzeichnungsgrenzwert für Formaldehyd in der Gefahrstoffverordnung ist nach Meinung des Arbeitskreises obsolet und sollte entsprechend dem Stand der Technik reduziert werden, das heißt, er sollte 500 ppm keinesfalls überschreiten.

Nach dem Minimierungsprinzip sowie aus technologischer und dermatologischer Sicht wäre es durchaus begründet, für Babywäsche bzw. für Bekleidung mit intensivem Hautkontakt niedrigere Werte vorzusehen. Es wurde noch darauf hingewiesen, daß die Freisetzung von Formaldehyd auch bei Lederbekleidung zu beachten ist und daß bei diesen Erzeugnissen typischerweise Formaldehydwerte von 100–200 ppm, maximal bis ca. 800 ppm auftreten.

Freisetzung von Chrom aus Leder

Ein für den Arbeitskreis neues Themenfeld wurde mit der Diskussion über die Freisetzung von Chrom(VI)-Ionen aus Leder eröffnet. Zur fachlichen Beratung des Arbeitskreises wurden Lederexperten aus Wissenschaft und Wirtschaft hinzugezogen. Breiten Raum nahm die Diskussion zur geplanten Neufassung der DIN-EN 420 „Allgemeine Anforderungen für Handschuhe" ein, in der u.a. vorgeschlagen worden war, den Höchstwert an eluierbarem Chrom(VI) von 2 mg/kg auf 10 mg/kg zu erhöhen. Dafür waren analytische Gründe geltend gemacht worden: Insbesondere bei stark gefärbten Produkten lassen sich niedrige Chrom(VI)-Gehalte mit der colorimetrischen DIN-EN-Methode nicht sicher bestimmen. Inzwischen liegen Vorschläge für methodische Verbesserungen vor, wobei der Lederextrakt entfärbt wird. Nach übereinstimmender Meinung im Arbeitskreis wäre ein Höchstwert von 3 ppm eluierbarem Chrom(VI) sowohl aus analytischer wie auch aus technologischer Sicht adäquat.

Höhere Werte für Chrom(VI) deuten darauf hin, daß die Chromgerbung nicht nach dem international akzeptierten Stand der Technik durchgeführt wurde. In Einzelfällen kann aus Chrom(III)-Gehalten des Leders infolge einer Einwirkung von Alkali z.B. durch Kleber bei der Schuhherstellung eine Neubildung von Chrom(VI) erfolgen. Das ist insbesondere auch bei der Verwendung von Lederhandschuhen im Baugewerbe z.B. bei Kontakt mit kalkhaltigen Materialien zu erwarten. Unter physiologischen Bedingungen ist nach Meinung der Experten eine entsprechende Chromoxidation nicht anzunehmen. Aus dermatologischer Sicht wurde angemerkt, daß es im Hinblick auf einen „Schwellenwert" für die allergene Wirkung von Chrom(VI) bei bereits sensibilisierten Personen zwar valide Studien gebe, diese sich jedoch auf die intakte Haut bezögen. Bei einer geschädigten Barrierefunktion der Haut, z.B. bei rissiger oder verletzter Haut sowie bei Ekzempatienten, wäre auch bei sehr geringen Chrom(VI)-Konzentrationen unterhalb der experimentell ermittelten „Schwelle" eine allergische Reaktion nicht auszuschließen. Ekzempatienten reagieren sogar teilweise auf Chrom (III). Im Zusammenhang mit Bekleidung gibt es allerdings zu Dichromat-Allergien kaum publizierte Daten. Bei Patienten mit Verdacht auf Handschuhallergie im IVDK-Kollektiv war jedoch die Rate an Dichromatallergikern im Test deutlich erhöht, so daß Lederhandschuhe als Ursache diskutiert wurden.

Höchstwert

Bei Würdigung aller Umstände erscheint ein Höchstwert für eluierbares Chrom(VI) in Lederhandschuhen von 3 mg/kg angemessen zu sein. Das Programm für die toxikologische Bewertung und Prüfung, das vom Verband der Textilhilfsmittel-, Lederhilfsmittel-, Gerbstoff- und Waschrohstoff-Industrie (TEGEWA) und dem Fachausschuß „Farbstoffe und Organische Pigmente" des Verbandes der Chemischen Industrie (VCI) für die in ihren Mitgliedsfirmen hergestellten Textilhilfsmittel und -farbstoffe erarbeitet worden war, ist inzwischen in Angriff genommen worden. Die Industrie hat die Anregung des BgVV aufgenommen, bei den geplanten Untersuchungen der Genotoxizität auch dann einen zweiten Endpunkt zu bestimmen, wenn der Ames-Test ein negatives Ergebnis zeigt, und dafür den Mikrokerntest vorgesehen. Die im Auftrag des TEGEWA bereits begonnenen Untersuchungen zur Migration von Textilhilfsmitteln, die auch für das zur Diskussion stehende Modell für die Abschätzung der Exposition von Bedeutung sind, gestalten sich wegen der geringen Migratmenge analytisch aufwendig. Hier wird eine Zusammenarbeit mit dem Deutschen Wollforschungsinstitut in Aachen angestrebt, das solche Messungen im Rahmen des vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Forschungsvorhaben „Freisetzung von Textilhilfsmitteln und -farbstoffen aus textilen Bedarfsgegenständen und Übergang auf die Haut" vorgesehen hat. ❑

Das Robert Koch-Institut

Zum Beitrag über das Robert Koch-Institut im Rahmen der Vorstellung der Herausgeberinstitute (1999) 42: 6-7.

Leider wurde in den obigen Beitrag von der Verlagsredaktion versehentlich ein verkehrtes Bild eingebaut. Die gedruckte Abbildung stellt das Institut für Wasser Boden- und Lufthygiene des UBA, nicht aber das beschriebene Robert Koch-Institut in Berlin dar.

Wir bitten dieses Versehen zu entschuldigen.

G. Martin · U. Methner · G. Steinbach · H. Meyer
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Impfung und Competitive Exclusion gegen Salmonellen-infektionen bei Nutztieren

Bericht über eine Tagung der WHO-Arbeitsgruppe „Salmonella Immunisation in Animals" vom 5. bis 8. Oktober 1998 im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Jena

Vom 5. bis 8. Oktober 1998 trat die „WHO Working Group on Salmonella Immunisation in Animals" im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 4, Jena „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen" zu ihrer 5. Arbeitstagung zusammen. An der Veranstaltung nahmen Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums für Landwirtschaft, der WHO, des Office International des Epizooties (O.I.E.) sowie 30 Wissenschaftler aus acht Ländern Europas und den USA teil.

An die Veranstaltungen aus den Jahren 1993 in Jena und 1994 in Obernkirchen [1, 2] anknüpfend, diente das Expertengespräch dazu, die Entwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der vorbeugenden Maßnahmen gegen Salmonella-Infektionen in Tierbeständen zusammenzufassen, um im Auftrag der WHO Empfehlungen für zukünftige Bekämpfungsstrategien sowie für Forschungsvorhaben zu formulieren.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des Geflügels und der vom Geflügel stammenden Produkte als Ursache für Salmonella-Infektionen des Menschen lag der Schwerpunkt der Tagung bei der Prophylaxe und Bekämpfung der Salmonella-Infektionen des Geflügels.

Impfstoff-Entwicklung

In den vergangenen Jahren wurde der Entwicklung von prophylaktischen Maßnahmen gegen Salmonellen in den Geflügelbeständen unter Verwendung von Salmonella-Lebend- und Inaktivatimpfstoffen oder Präparaten der Competitive Exclusion (CE – „Konkurrenzausschluß", Begriffserklärung siehe unten) in mehreren Ländern Europas, den USA und Australien verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet. Daher wurde auf der diesjährigen Arbeitstagung sowohl zur Immunisierung als auch über den Einsatz von CE-Präparaten referiert und die Möglichkeit der Kombination beider Verfahren diskutiert.

Woher kommt das Interesse an prophylaktischen Strategien?

Ein wesentlicher Grund für das gestiegene Interesse an prophylaktischen Strategien ist, daß der Versuch der Bekämpfung der Salmonellen in den Geflügelbeständen durch die Schlachtung infizierter Elterntierherden nicht zu einer Ausmerzung der Erreger geführt hat. Ebensowenig gelang durch die Behandlung infizierter Bestände mit Antibiotika eine vollständige Eliminierung der Erreger. Bekämpfungsstrategien, die auf den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika verzichten, sind insbesondere aufgrund der Resistenz- und Rückstandsprobleme, die durch den Masseneinsatz von Antibiotika in den Tierhaltungen mitverursacht werden, eine unverzichtbare Alternative. Nachfolgend werden wichtige Aussagen und Empfehlungen

G. Martin
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Jena, Naumburger Straße 96a, D-07743 Jena

des WHO- Arbeitstreffens zusammengefaßt wiedergegeben [3].

Competitive Exclusion (CE)

Die praktischen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte mit der breiten Anwendung von CE-Präparaten in der Geflügelproduktion in Ländern wie Finnland, Norwegen, Schweden und Großbritannien beweisen, daß diese Präparate sicher sind und wirkungsvoll zur Verringerung des Auftretens von Salmonellen in den Geflügelbeständen beitragen können. CE-Präparate werden vor allem bei Elterntieren und Legehennen eingesetzt, ihr Einsatz bei Broilern (Masthähnchen) ist prinzipiell auch möglich, wird jedoch durch ökonomische Erwägungen limitiert. Die gegenwärtig eingesetzten CE-Präparate sind Kulturen von Mikroorganismen, die aus den Blinddärmen gesunder Hühner isoliert wurden. Ihre Zusammensetzung ist nicht vollständig bekannt („undefined cultures"). Bei der praktischen Anwendung und in wissenschaftlichen Untersuchungen wurde gezeigt, daß sie definierten Kulturen überlegen sind.

Darmflora-Präparate undefinierter Zusammensetzung wurden in einigen Ländern Europas auf der Grundlage der nationalen Gesetzgebung zugelassen und befinden sich dort im Einsatz. In anderen Ländern, wie z.B. in Deutschland und auf Europäischer Ebene im Zuständigkeitsbereich der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), ist eine Zulassung dieser Präparate auf der Basis geltender rechtlicher Bestimmungen nicht möglich, da die Präparate aufgrund ihrer nicht vollständig feststehenden Zusammensetzung weder wie ein Impfstoff noch wie ein Medizinalprodukt gehandhabt werden können. Daher erneuerte die Arbeitsgruppe die Empfehlung einer vorangegangenen WHO-Arbeitstagung [2], die Schaffung einer speziellen Produktgruppe „Darmnormalflora=Normal Gut Flora" durch die Zulassungsbehörden in Erwägung zu ziehen. Produkte der „Darmnormalflora" wären zu definieren als Präparate lebender, obligat und fakultativ anaerober Bakterien, die aus gesunden Nutztieren isoliert worden sind und deren Freisein von pathogenen Erregern nachgewiesen wurde. Außerdem müßten die Präparate einer Qualitätskontrolle unterliegen. Präparate der Darmnormalflora sind von Probiotika abzugrenzen, unter denen man Zubereitungen einzelner oder mehrerer exakt beschriebener Mikroorganismen versteht, deren Anwendungsziel die Verbesserung der Produktivität in den Tierbeständen ist. Demgegenüber zielt der Einsatz von Präparaten der Darmnormalflora auf die Übertragung der durch die normale Darmflora bewirkten Schutzmechanismen gegen die Ansiedelung pathogener Keime auf solche Tiere, die eine gestörte bzw. noch nicht oder unvollständig entwickelte Normalflora haben.

Neben dem Einsatz von CE-Präparaten beim Hühnergeflügel wächst das Interesse, diese Präparate bei Puten und anderen Nutzgeflügelarten anzuwenden.

Praktischer Einsatz von CE-Präparaten

Für den praktischen Einsatz von CE-Präparaten wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- CE-Präparate sollten im Sinne einer prophylaktischen Anwendung möglichst bald nach dem Schlupf der Hühnerküken eingesetzt werden, um die Tiere vor einer Besiedelung durch Salmonellen zu schützen. Weitere Indikationen für CE-Präparate ergeben sich aus besonderen Situationen im Verlauf der Aufzucht der Tiere, unter denen die vollständige natürliche Wirksamkeit der Darmflora beeinträchtigt ist. Solche Situationen liegen beispielsweise nach dem Einsatz von Antibiotika oder in Phasen erhöhter Belastungen für die Tiere vor.
- Die besten Ergebnisse beim Einsatz von CE-Präparaten können erzielt werden, wenn die Applikation an Nachkommen von salmonellenfreien Elterntieren erfolgt (effektiver Schutz gegen die Einschleppung von Salmonellen aus anderen Quellen). Darüber hinaus wurden Teileffekte beim Einsatz von CE-Präparaten in Herden mit einer geringen Salmonellen-Prävalenz verzeichnet. In Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation sollten die Präparate sowohl bei Elterntieren als auch bei deren Nachkommen im Sinne eines lückenlosen Einsatzes in epidemiologischen Einheiten eingesetzt werden.

Zukünftige Forschungsfelder sind nach der Auffassung der Gruppe:

- der Einsatz von CE-Präparaten bei anderen Nutztierarten als Hühnern,
- der Einfluß von CE-Präparaten auf andere Krankheitserreger, z.B. Campylobacter,
- der Wirkungsmechanismus von CE-Präparaten und die Ursachen für die unvollständige Wirksamkeit bei einzelnen Tieren einer behandelten Gruppe,
- der Effekt von CE-Präparaten unter verschiedenen Haltungssystemen, besonders bei Hühnern, die in Käfigen gehalten werden,
- neue Applikationsverfahren als Alternative zur oralen Verabreichung,
- der Effekt von CE-Präparaten, die von Tieren unterschiedlicher Altersstufen gewonnen wurden,
- Möglichkeiten der Verminderung der horizontalen und vertikalen Übertragung von Salmonellen durch die Kombination von CE-Präparaten und Impfstoffen,
- die Kombination von CE und Immunisierung bei Tieren unterschiedlichen Alters.

Salmonella-Lebend- und Inaktivatimpfstoffe

Ergebnisse unter Feldbedingungen und in Tierversuchen beim Hühnergeflügel

Die Erfahrungen der letzten Jahre in Deutschland haben bewiesen, daß die breite Anwendung von *Salmonella-(S.)-Typhimurium*-Lebendimpfstoffen bei Broilerelterntieren und Legehennen eine wirksame Maßnahme zur Bekämpfung von *S. Typhimurium* in den Beständen ist. In experimentellen Untersuchungen und Feldversuchen konnte außerdem gezeigt werden, daß durch die zweimalige Immunisierung von Hühnerküken mit *Salmonella-Typhimuri-*

um-Lebendimpfstoffen in der Aufzuchtperiode, gefolgt von einer parenteralen Boosterung mit einem inaktivierten *S.-Enteritidis*-Impfstoff vor Erreichen der Legereife der Tiere, die Inzidenz von *S. Typhimurium* und auch von *S. Enteritidis* vermindert wird. Der Einsatz eines inaktivierten *S.-Enteritidis*-Impfstoffes in einigen europäischen Ländern hat sich ebenfalls als wirksame Maßnahme zur Senkung der Prävalenz von *S. Enteritidis* in den Geflügelbeständen erwiesen. Aus den USA wird über die Entwicklung eines genetisch definierten, attenuierten und hochimmunogenen *S.-Typhimurium*-Lebendimpfstoffes berichtet, der gegenwärtig in Felduntersuchungen auf seine Wirksamkeit getestet wird und danach dem Zulassungsverfahren für Legehennen und Elterntiere in den USA unterzogen werden soll. In einem Versuch mit diesem Impfstoff gab es Anzeichen für eine Kreuzimmunität gegen verschiedene Serovaren, nachdem der Impfstoff zweimalig an Küken verabreicht worden war, als Spray in der Brüterei und im Alter von 14 Tagen oral über das Trinkwasser. Nach der dreimaligen Verabreichung anderer *S.-Typhimurium*-Lebendimpfstoffe wurde drei Wochen nach der letztmaligen Verabreichung ebenfalls eine Schutzwirkung gegen *S. Enteritidis* beobachtet. Hühnerküken können auch bei Vorhandensein maternaler Antikörper mit Salmonella-Lebendimpfstoffen (Verabreichung oral oder als Spray) immunisiert werden.

Hemmphänomene zwischen Salmonellen und Kombination von Immunisierung und CE

In experimentellen Untersuchungen konnte bewiesen werden, daß die Besiedelung von Hühnerküken mit Salmonellen die Ansiedelung weiterer Salmonellen behindert. Dieser Effekt wird als „Hemmphänomen=inhibition effect" bezeichnet. Die große praktische Bedeutung dieses Hemmphänomens besteht in der Möglichkeit, daß Salmonella-Lebendimpfstoffe, die kurz nach dem Schlupf der Küken appliziert werden, neben der Induktion einer wenige Wochen nach der Applikation entstehenden klassischen Immunität einen schnell einsetzenden Hemmungseffekt bewirken, der die Ansiedelung eines Salmonella-Wildstammes verhindert.

Bevor das Hemmphänomen beim Einsatz von Salmonella-Lebendimpfstoffen wirksam werden kann, ist es notwendig, Wildstämme so zu attenuieren, daß ihr Hemmvermögen erhalten bleibt. Die derzeit in Deutschland zugelassenen Lebendimpfstoffe verfügen im Vergleich zu Salmonella-Wildstämmen nur über ein verringertes Hemmvermögen.

Die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen belegen, daß der kombinierte Einsatz von CE-Präparaten und Salmonella-Lebendimpfstoffen möglich ist, und daß bei bestimmten Kombinationen eine bessere Wirksamkeit zu erzielen ist, als durch den Einsatz jeweils einer dieser Methoden.

Impfung bei anderen Tierarten

Über den Einsatz von Salmonella-Lebend- und Inaktivatimpfstoffen bei Enten, Tauben, Schweinen und Rindern wurde berichtet. Je nach Nutztierart und Exposition wurden sowohl *S.-Enteritidis*- und *S.-Typhimurium*-Impfstoffe als auch *S.-Choleraesuis*- und *S.-Dublin*-Vakzinen eingesetzt.

Übereinstimmend wurde für alle Tierarten festgestellt, daß durch die Immunisierung als Teil komplexer Bekämpfungsprogramme, die die Durchsetzung veterinärhygienischer Maßnahmen und ein gutes Management in den Beständen beinhalten, gute Erfolge bei der Bekämpfung der Salmonella-Infektionen in den Beständen erreicht werden können. Empfehlungen für zukünftige Forschungsprojekte:

- Entwicklung von Markerimpfstoffen (z.B. Deletionsmutanten), die eine Unterscheidung der vakzinierten Tiere, die keinen Kontakt zu Wildstämmen hatten, von Tieren, die sich mit Wildstämmen auseinandergesetzt haben, ermöglichen,
- Untersuchungen zur zellvermittelten Immunantwort gegen Salmonellen,
- Bewertung der Bedeutung von Salmonellenträgern für horizontale und vertikale Infektketten und für die Aufrechterhaltung von Infektionen in den Beständen,
- Bedeutung des Genotyps der Nutztiere hinsichtlich der Empfänglichkeit für Salmonellen verschiedener Serovaren,
- Pathogenese der Infektion mit verschiedenen Serovaren,
- Impfstoffe, die eine langanhaltende Immunität erzeugen,
- Untersuchungen zum genetischen Hintergrund, zu den Mechanismen, der Spezifität und der Dauer des Hemmeffektes zwischen Salmonellen,
- Möglichkeiten der Kombination von Competitive Exclusion und Immunisierung bei Hühnern mit Salmonella-Lebend- und Inaktivatimpfstoffen,
- Möglichkeiten der Anwendung von Impfstoffen bei Hennen während der Legeperiode und bei Broilerküken,
- Entwicklung effektiver Kombinationen von *S. Enteritidis*/*S. Typhimurium* Lebendimpfstoffen,
- Entwicklung von Impfstoffen gegen andere Serovaren als *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium*, die ebenfalls vom Tier über Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden,
- Bedeutung und Ausmaß der vertikalen Übertragung von Salmonella-Serovaren in der Brüterei.

Literatur

1. WHO Consultation on control of Salmonella infections in animals: Prevention of foodborne infections in humans. Jena, Germany, 21–26 November 1993. WHO/CDS/VPH/93.129
2. WHO-FEDESA-FEP Workshop on competitive exclusion, vaccination and antimicrobials in Salmonella control in poultry. Obernkirchen, Germany, 29 August–1 September 1994. WHO/CDS/VPH/94.134
3. WHO Consultation on Vaccination and Competitive Exclusion against Salmonella Infections in Animals. Jena, Germany, 5–8 October 1998 (in press)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 256–269 © Springer-Verlag 1999

Tätigkeitsbericht der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)

Achter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 1997

Die Arbeit der Kommission im Jahr 1997

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit prüft und bewertet sicherheitsrelevante Fragen nach den Vorschriften des Gentechnikgesetzes, gibt hierzu Empfehlungen und berät die Bundesregierung und die Länder in sicherheitsrelevanten Fragen der Gentechnik, so bestimmt es § 1 der ZKBS-Verordnung. Wesentliche ständige Aufgaben der Kommission sind dabei die Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten, die Bewertung möglicher Risiken durch Freisetzungen oder das Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Organismen, die Abgabe allgemeiner Stellungnahmen zu Fragen der biologischen Sicherheit und die Einstufung von Organismen. § 5 des Gentechnikgesetzes legt darüber hinaus fest, daß die Kommission jährlich der Öffentlichkeit über ihre Arbeit berichtet. Dies geschieht mit dem vorliegenden Bericht zum achten Mal seit das Gentechnikgesetz in Kraft getreten ist.

Vergleicht man die Situation, wie sie im vorliegenden Bericht für 1997 geschildert wird mit der Situation von 1991, die im ersten Bericht der ZKBS nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes beschrieben wurde, so zeigt sich, daß die Gentechnik an Bedeutung zugenommen hat. Dazu drei Beispiele:

- 1991 hatte die ZKBS erst einen Antrag auf Genehmigung eines Freilandexperiments mit einem gentechnisch veränderten Organismus (GVO) zu bewerten. Dabei handelte es sich um eine Petunie, deren Blütenfarbe verändert worden war. Der vorliegende Bericht nennt 19 Anträge auf Genehmigungen für Freisetzungsversuche, die im Jahr 1997 der ZKBS vorgelegt wurden und stellt fest, daß in Deutschland bis Ende 1997 insgesamt 75 Anträge gestellt worden sind. Allerdings liegt Deutschland innerhalb der Europäischen Union (EU) trotz dieser Steigerungen noch immer hinter Frankreich, Italien, Großbritannien, Niederlande, Belgien und Spanien zurück (Abb. 2).
- Während 1991 ein Berichtsteil zu Anträgen auf Genehmigungen zum Inverkehrbringen von GVO-Produkten noch völlig fehlte, da es in Europa noch keine derartigen Anträge gab, werden im vorliegenden Bericht sechs neue Anträge beschrieben, die von der ZKBS 1997 bewertet wurden. Damit erhöht sich die Anzahl der in der EU für ein Inverkehrbringen beantragten Produkte auf insgesamt 21.
- Die Zahlen der Neuzulassungen und Erweiterungen von gentechnischen Arbeiten im Labor, in Technikums- und Produktionsbereichen, zeigen nochmals eine leichte Steigerung gegenüber den Vorjahren. Der Bericht gibt einen Überblick zu insgesamt 586 gentechnischen Arbeiten, die 1997 nach dem Gentechnikgesetz gemeldet worden sind. Die Festlegung der Sicherheitsmaßnahmen, unter denen diese Arbeiten durchzuführen sind, wird seit der Novellierung des Gentechnikgesetzes 1993 zunehmend von den Behörden der Bundesländer ohne Beteiligung der ZKBS vorgenommen. Während die ZKBS 1991 noch insgesamt 460 gentechnische Arbeiten zu bewerten hatte, so waren dies 1997 wegen dieser Aufgabenumverteilung nur noch 26. Sie waren ausnahmslos den Sicherheitsstufen 2 und 3 zugeordnet.

Die zurückliegende Berichtsperiode bestätigt wie in den Jahren zuvor, daß die Anwendung der Gentechnik sicher ist. Bei der großen Anzahl gentechnischer Arbeiten und den jetzt auch umfangreichen Erfahrungen durch Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Organismen – der Bericht nennt mehr als 1000 Anträge auf Freilandversuche in den Mitgliedsländern der EU – wurden keine Gefährdungen durch die Gentechnik bekannt.

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)
Robert Koch-Institut, Postfach 650280,
D-13302 Berlin

Angemessene Sicherheitsstandards sollen u.a. durch neue rechtliche Regelungen und durch die Anpassung bestehender Vorschriften an den Stand von Wissenschaft und Technik erreicht werden. Mit großem Interesse verfolgt von der Öffentlichkeit ist im Berichtsjahr die Verordnung der EU über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Food) in Kraft getreten. Diese Verordnung und weitere Vorschriften, die 1997 geändert wurden oder deren Änderung vorbereitet wurde, sind ebenfalls Gegenstand des Berichtes.

Die Kommission kommt der Aufgabe zur Information der Öffentlichkeit gerne nach; zeigt doch u. a. die Nachfrage nach den Tätigkeitsberichten der ZKBS, daß nach wie vor ein großes Interesse nach Informationen zur Gentechnik besteht.

Die ZKBS hat ihr Informationsangebot in den letzten Jahren erweitert und veröffentlicht seit 1996 die Tätigkeitsberichte zusammen mit einer Reihe weiterer Informationen auch im Internet.
Die 17 533 Zugriffe auf die Internetseiten der ZKBS im Jahr 1997 zeigen, daß dieses neue Angebot auf eine breite Resonanz gestoßen ist. Dies ist erfreulich.

Zusammensetzung der Kommission und Kommissionssitzungen

Die ZKBS ist das zentrale Gremium in Deutschland zur Bewertung von Fragen der biologischen Sicherheit. Die Aufgaben der Kommission betreffen so unterschiedliche Bereiche, wie die Beurteilung gentechnischer Forschungs- und gewerblicher Arbeiten, die Einstufung von Organismen, die Bewertung der Sicherheitsausstattung von Labor- und Produktionsbereichen, die Begutachtung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen (meist Pflanzen) und von gentechnisch veränderten Produkten, die auf den Markt gebracht werden sollen (u.a. als Lebensmittel). Hinzu kommen regelmäßige Beratungstätigkeiten bei der Erarbeitung und Änderung von Vorschriften im Bereich der Gentechnik, zunehmend auch im internationalen Bereich, vor allem in der EU. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden ist die Kommission entsprechend dem GenTG mit Sachverständigen aus unterschiedlichen Diziplinen besetzt.

Im Berichtsjahr gab es vier Berufungen neuer Mitglieder in die ZKBS. Herr Professor Lingelbach (Philips Universität Marburg, Fachbereich Biologie-Zoologie) wurde für den Bereich Mikrobiologie berufen. Herr Professor Marre (Universität Ulm, Institut für Mikrobiologie und Immunologie) vertritt den Bereich Hygiene, Herr Professor Pfister (Universität Köln, Institut für Virologie) den Bereich Virologie und Herr Professor Ring (TU München, Dermatologische Klinik und Hautklinik) den Bereich Ökologie. Die genannten Sachverständigen wurden als stellvertretende Mitglieder berufen. In 13 Fällen gab es im Berichtszeitraum Wiederberufungen von Mitgliedern und stellvertretenden Mitgliedern, ausgeschieden ist Frau Dr. Schwieger, die als stellvertretendes Mitglied den Bereich der Gewerkschaften in der Kommission verteten hatte. Herr Professor Hobom wurde als Vorsitzender der ZKBS und Herr Professor Geiger als stellvertretender Vorsitzender für weitere drei Jahre wiedergewählt. Von Herrn Professor Schaal wurde der weitere stellvertretende Vorsitz in der Kommission wahrgenommen. Tabelle 1 zeigt die aktuelle Zusammensetzung der ZKBS.

Die ZKBS hält ihre Sitzungen grundsätzlich einmal im Monat am Robert Koch-Institut in Berlin ab, wo die Geschäftsstelle der Kommission ihren Sitz hat. Im Jahr 1997 fanden sieben Sitzungen des Plenums der Kommission statt, ergänzt von Sitzungen der Arbeitsgruppen, insbesondere zur Vorbereitung von Stellungnahmen zu Anträgen auf Genehmigung von Freilandversuchen und zum Inverkehrbringen von Produkten. Zusätzlich wurden regelmäßig auch Beschlüsse der Kommission im schriftlichen Verfahren gefaßt. Ein schriftliches Verfahren ist in bestimmten Fällen sowohl für die Risikobewertung gentechnischer Arbeiten als auch für die Bewertung von Freilandversuchen und von Anträgen auf Inverkehrbringen möglich. Die Bedingungen hierfür sind in § 11 der ZKBS-Verordnung festgelegt[1].

Das Angebot der ZKBS im Internet

Die ZKBS bietet zur Zeit Informationen zu folgenden Themen im Internet an:

- Über die Kommission
- Allgemeine Stellungnahmen der ZKBS
- Vergleichbarkeit gentechnischer Arbeiten
- Die Organismenliste
- Die Vektorliste
- Die Tätigkeitsberichte.
- Zugang zu den Seiten der ZKBS im Internet über die Adresse: www.rki.de.

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

- Die ZKBS besteht aus 30 Personen, 15 Mitgliedern und dazu jeweils ein stellvertretendes Mitglied. Dabei vertreten
  - zehn sachverständige Mitglieder mit besonderen Erfahrungen die Bereiche der Mikrobiologie, der Zellbiologie, Virologie, Genetik, Hygiene, Ökologie und Sicherheitstechnik,
  - fünf sachkundige Mitglieder die Bereiche der Gewerkschaften, des Arbeitsschutzes, der Wirtschaft, des Umweltschutzes und der Forschungsförderung.
- Die 20 sachverständigen Mitglieder werden auf Vorschlag des Wissenschaftsrates berufen, die zehn sachkundigen Mitglieder werden von den jeweiligen Verbänden vorgeschlagen. Die Berufung in die ZKBS erfolgt durch den Bundesminister für Gesundheit. Eine Amtszeit in der Kommission beträgt drei Jahre, Wiederberufung ist möglich. Die ZKBS wählt einen Vorsitzenden und zwei stellvertretende Vorsitzende. Die Beratungen der Kommission sind nicht öffentlich.
- Die Zusammensetzung und die Aufgaben der Kommission sind im Gentechnikgesetz und in der Verordnung über die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZBKS-Verordnung) festgelegt.

1 Die Liste der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der ZKBS kann auch jeweils aktuell im Internet abgerufen werden (s. Übersicht)

Tabelle 1
Zusammensetzung der ZKBS

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Mikrobiologie	Prof. Dr. Teuber Institut für Lebensmittelwissenschaft der ETH Zürich	Prof. Dr. Lingelbach Fachbereich Biologie/ Zoologie der Universität Marburg
Zellbiologie	Prof. Dr. Bautz Institut für Molekulare Genetik der Universität Heidelberg	Wird z.Zt. neu berufen
Virologie	Prof. Dr. Hobom Institut für Mikro- und Molekularbiologie der Universität Gießen – Vorsitzender –	Prof. Dr. Kräusslich Heinrich-Pette-Institut für experimentelle Virologie und Immunologie der Universität Hamburg
Virologie	Frau Prof. Dr. Vallbracht Institut für Virologie/FB 2 der Universität Bremen	Prof. Dr. Pfister Institut für Virologie der Universität Köln
Genetik	Prof. Dr. Pühler Lehrstuhl für Genetik der Universität Bielefeld	Prof. Dr. Sonnewald Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflan- zenforschung, Gatersleben
Genetik	Prof. Dr. Geiger Institut für Pflanzenzüchtung, Saatgutforschung und Populationsgentik der Universität Hohenheim – stellvertretender Vorsitzender –	Prof. Dr. Jung Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung der Universität Kiel
Hygiene	Prof. Dr. Schaal Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn – stellvertretender Vorsitzender –	Prof. Dr. Marre Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Universität Ulm
Ökologie	Prof. Dr. Sukopp Institut für Ökologie, Ökosystemforschung und Vegetationskunde der TU Berlin	Prof. Dr. Schuphan Lehrstuhl für Biologie V der RWTH Aachen
Ökologie	Prof. Dr. Dott Institut für Hygiene und Umweltmedizin der RWTH Aachen	Prof. Dr. Dr. Ring Dermatologische Klinik und Poliklinik der TU München
Sicherheitstechnik	Prof. Dr. Lehmann Technische Fakultät, AG Zellkulturtechnik der Universität Bielefeld	Dr. Wahl Boehringer Mannheim Werk Penzberg
Gewerkschaften	Prof. Dr. Wackernagel Lehrstuhl für Genetik der Universität Oldenburg	Dr. Keilert Berlin-Chemie AG
Arbeitsschutz	Dr. Menne Bay. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit, München	Dr. Riegel Berufsgenossenschaft der Chemischen- Industrie Technischer Aufsichtsdienst, Köln
Wirtschaft	Dr. Baumbauer Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Bonn	Frau Dr. Berariu-Frische Verband der Chemischen Industrie, e.V., Frankfurt/Main
Umweltschutz	Dr. Neemann Büro für Landschaftsökologie und Umweltstudien, Göttingen	Dr. Braun Institut für Biometrie der Universität Gießen
Forschungsfördernde Organisationen	Dr. Klofat Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn	Prof. Dr. Messer c/o Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Anträge auf Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten

Obwohl die Zahl der Neuanträge für gentechnische Arbeiten in Deutschland 1997 weiter leicht zugenommen hat, sind die Zahlen der Anträge auf Sicherheitsbewertungen gentechnischer Arbeiten durch die ZKBS seit Jahren rückläufig. Dieser Trend ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß seit der Novellierung des Gentechnikgesetzes im Dezember 1993 Arbeiten der Sicherheitsstufe 1 nicht mehr von der ZKBS bewertet werden. Erstmalige Arbeiten in dieser Sicherheitsstufe werden im Zusammenhang mit der Anlagengenehmigung vom Betreiber bei den zuständigen Landesbehörden angemeldet, nachfolgende Arbeiten sind nur noch aufzeichnungspflichtig. Mit weitem Abstand werden die meisten gentechnischen Arbeiten in dieser Sicherheitsstufe durchgeführt.

Auch Arbeiten der Sicherheitsstufe 2 sind dann nicht mehr der ZKBS vorzulegen, wenn es für vergleichbare Arbeiten bereits eine Sicherheitsbewertung durch die Kommission gibt. Zur Feststellung der Vergleichbarkeit wird bei der Geschäftsstelle der ZKBS eine Datenbank geführt, in der Entscheidungen über Risikobewertungen gentechnischer Arbeiten dokumentiert werden. Mit den zuständigen Landesbehörden wurde ein Meldeverfahren festgelegt, um auch Entscheidungen dieser Behörden, die ohne Beteiligung der ZKBS erfolgt sind, in die Datenbank aufzunehmen (Tabelle 2). Arbeiten der Sicherheitsstufen 3 und 4 sind auf jeden Fall der ZKBS zur Bewertung vorzulegen.

Tabelle 2
Sicherheitseinstufungen gentechnischer Arbeiten 1997

Sicherheitsstufe	Einstufungen der ZKBS (Anzahl)	Einstufungen der Länder (Anzahl)
Sicherheitsstufe 1	0*	357
Sicherheitsstufe 2	16	203
Davon		
teilweise Stufe 2 und Stufe 1	12	110
Sicherheitsstufe 3	10	0*
Davon		
teilweise Stufe 3 und Stufe 1	3	
teilweise Stufe 3 und Stufe 2	1	
teilweise Stufe 3 und Stufe 2 und Stufe 1	3	
Sicherheitsstufe 4	0	0
Insgesamt	26	560

*Nicht zuständig

Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten

Das Gentechnikgesetz (GenTG) regelt in §7 die Zuordnung gentechnischer Arbeiten zu einzelnen Sicherheitsstufen. Das Gesetz legt fest, daß „(d)ie Zuordnung anhand des Risikopotentials der gentechnischen Arbeit (erfolgt), welches bestimmt wird durch die Eigenschaften der Empfänger- und Spenderorganismen, der Vektoren sowie des gentechnisch veränderten Organismus. Dabei sind mögliche Auswirkungen auf die Beschäftigten, die Bevölkerung, Nutztiere, Kulturpflanzen und die sonstige Umwelt...zu berücksichtigen". Der § 7 GenTG legt fest:

Der Sicherheitsstufe 1 sind gentechnische Arbeiten zuzuordnen, bei denen nach dem Stand der Wissenschaft nicht von einem Risiko für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt auszugehen ist. In Sicherheitsstufe 2 sind Arbeiten mit einem geringen, in Stufe 3 mit einem mäßigen und in Stufe 4 mit einem hohem Risiko einzuordnen. Die Gentechnik-Sicherheitsverordnung regelt in den §§ 5–7, nach welchen Kriterien die Risikobewertung der Arbeiten zu erfolgen hat und legt dann die erforderlichen technischen und organisatorischen Maßnahmen für den sicheren Umgang mit den gentechnisch veränderten Organismen fest.

Anzahl und Einstufungen

Im Verlauf des Jahres 1997 waren bei der ZKBS 26 Anträge zur Sicherheitsbewertung gentechnischer Arbeiten eingereicht worden (1996: 46 Anträge, 1995: 36 Anträge, 1994: 51 Anträge; 1993: 293 Anträge). Damit erhöht sich die Zahl der seit Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes im Jahr 1990 von der ZKBS eingestuften Arbeiten auf 1260. Alle 26 gemeldeten Arbeiten dienen der Forschung, gewerbliche Anmeldungen wurden nicht vorgelegt. Nur eine Arbeit wurde von einem privaten Betreiber eingereicht, die übrigen von öffentlichen Institutionen.

Die Landesbehörden hatten im Berichtsjahr 560 gentechnische Arbeiten ohne Beteiligung der ZKBS entschieden (Tabelle 2). Somit war die Gesamtzahl der in Deutschland 1997 gemeldeten gentechnischen Arbeiten gegenüber dem Vorjahr nochmals leicht angestiegen (1997: 586 Arbeiten; 1996: 551 Arbeiten; 1995: 388 Arbeiten).

Nach den beim Robert Koch-Institut vorliegenden Meldungen wurden mit Stand vom 31.12.1997 in Deutschland insgesamt 4332 angemeldete bzw. genehmigte gentechnische Arbeiten durchgeführt. Abb. 1 zeigt die Anzahl und Verteilung dieser Arbeiten mit den einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen.

Forschungsvorhaben und gewerbliche Anträge

Die von der ZKBS bewerteten 26 Arbeiten wurden zum größten Teil aus dem Bereich der Virologie gemeldet [18], davon betrafen fünf Anträge Vorhaben im Vorfeld der Gentherapie. Weitere fünf Arbeiten waren der Bakteriologie zuzuordnen, jeweils ein Antrag betraf zell-

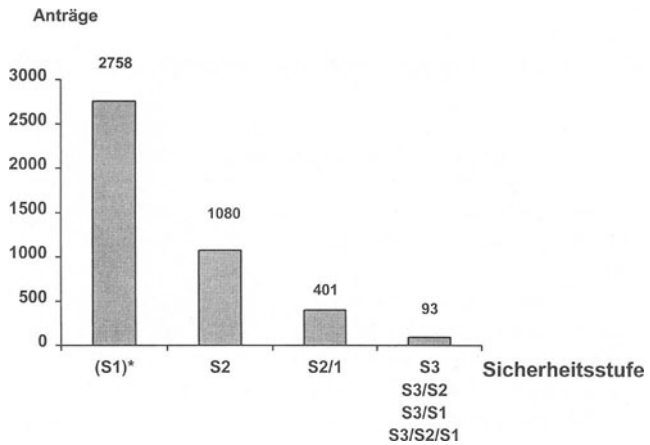


Abb. 1 ▲ **Meldungen gentechnischer Arbeiten im Zeitraum 1.7.1990 bis 31.12.1997**
Die Zahl der tatsächlich durchgeführten Arbeiten in der Stufe S1 ist noch wesentlich höher, da weitere Arbeiten dieser Sicherheitsstufe nur noch aufgezeichnet werden müssen

biologische, mykologische oder parasitologische Vorhaben.

Für 16 Arbeiten war von der ZKBS die Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 empfohlen worden. Zu einer der Stellungnahmen der ZKBS zur Sicherheitsbewertung dieser gentechnischen Arbeiten – es handelte sich um ein Forschungsvorhaben zur Übertragung von Genen, die möglicherweise für Pathogenitätsfaktoren von *Aspergillus fumigatus* kodieren, auf *Aspergillus niger* als Empfängerorganismus – wurde von mehreren Mitgliedern der Kommission ein Minderheitsvotum abgegeben. Dieses schlug die Einhaltung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen vor, die eine aerogene Ausbreitung von Konidien der GVO verhindern sollen.

Bei den zehn Arbeiten, für die Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3 festgelegt wurden, handelte es sich vorwiegend um Untersuchungen zur Hemmung der lentiviralen Vermehrung. Dabei werden vollständige oder mutierte Proviren des Humanen Immundefizienzvirus (HIV), HIV-Pseudotypviren oder Rekombinanten des Simian Immundefizienzvirus (SIV) verwendet. Weitere Arbeiten betrafen die Infektion oder Transfektion von Zellinien der Risikogruppe 3 mit HIV oder mit dem Virus der humanen T-Zell Leukämie (HTLV-1), beide in Risikogruppe 3, und deren weitere Verwendung. In einem Antrag sollte die vollständige Nukleotidsequenz des Gelbfiebervirus auf *E. coli* K12 übertragen werden, in einem anderen Fall wurde der protozoische Parasit *Trypanosoma cruzi* als Empfängerorganismus verwendet. Eine weitere Arbeit beschäftigte sich mit der Untersuchung von Virulenzfaktoren aus *Mycobacterium tuberculosis* und deren Übertragung auf den Impfstamm *M. bovis* BCG. Bei einigen Vorhaben sind Tierversuche geplant.

Auch die Anzahl gentechnischer Arbeiten zu gewerblichen Zwecken ist 1997 gegenüber dem Vorjahr leicht angestiegen. Während es 1997 keine Anträge auf Sicherheitsüberprüfung gewerblicher Arbeiten an die ZKBS gab, waren von den Ländern 25 Meldungen zu gewerblichen Arbeiten bei der ZKBS eingegangen (1996: ZKBS zwei Arbeiten; Länder 19 Arbeiten). Dabei handelte es sich in acht Fällen um erstmalige Arbeiten und in 17 Fällen um weitere gentechnische Arbeiten, die alle der Sicherheitssstufe 1 zugeordnet wurden. Der größte Teil dieser Arbeiten betraf die Herstellung von rekombinanten Proteinen und Gensonden für die Forschung, Diagnostik (auch Forensik) und medizinische Anwendungen. Ein weiterer Bereich ist die Amplifikation von Vektoren, die für Forschungs- und Entwicklungszwecke genutzt werden. Das größte Produktionsvolumen wurde mit 45 000 Litern gemeldet, kleinere Volumina waren 3000 bzw. 700 Liter. Eine gewerbliche Anlage wurde zur Tierhaltung angemeldet.

In 360 Fällen waren von den zuständigen Länderbehörden Angaben zu Inhalten der Forschungsarbeiten gemacht worden. Die Verteilung ergab: Zellbiologie (202 Arbeiten), Bakteriologie (42 Arbeiten), Virologie (31 Arbeiten), Botanik (19 Arbeiten), Mykologie (14 Arbeiten) und Parasitologie (fünf Arbeiten). Insgesamt 47 Forschungsarbeiten wurden im Vorfeld einer möglichen gentherapeutischen Anwendung durchgeführt. Dabei wurden in 21 Fällen vom Adenovirus Typ 5 abgeleitete Vektoren eingesetzt, in 16 Fällen retrovirale Vektoren, in drei Fällen Adeno-assoziierte Viren. Bei sieben Arbeiten werden keine viralen Vektoren verwendet.

Einstufung gentechnisher Arbeiten

Im Berichtsjahr kam es in einem Fall zu einer gegenüber der ZKBS-Stellungnahme abweichenden Einstufung gentechnischer Arbeiten durch eine Landesbehörde. Die ZKBS hatte gentechnische Arbeiten, bei denen replikationsdefekte Adenoviren Typ 5 mit einem defekten Hepatitis-B-Virus-Genom hergestellt werden sollten, der Sicherheitsstufe 2 zugeordnet, die Landesbehörde hatte die entsprechenden Arbeiten jedoch in die Sicherheitsstufe 3 eingeteilt und dem Betreiber wegen der fehlenden S3-Anlage die Durchführung der Arbeiten untersagt. Der Betreiber legte gegen die Entscheidung der Genehmigungsbehöre Widerspruch ein. Zusätzlich stellte er beim Verwaltungsgericht einen Antrag auf Wiederherstellung der aufschiebenden Wirkung seines Wiederspruchs, um seine Arbeiten bis zur endgültigen Entscheidung des Gerichts weiter durchführen zu können. Diesem Antrag wurde vom Verwaltungsgericht stattgegeben.

Angaben zu den Verfahren

Nachfolgend sollen einige zusätzliche Informationen zu den Anträgen auf Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten und zur Arbeitssituation der Kommission gegeben werden. Für die Arbeit der Kommission wird durch die ZKBS-Verordnung festgelegt, wie die Verfahren durchzuführen und welche Fristen einzuhalten sind. Von den 26 Anträgen wurden zehn auf einer Sitzung des Plenums der ZKBS beraten, 16 wur-

Tabelle 3
Stellungnahmen der ZKBS zu Anträgen auf Freisetzungen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland 1997

Antragsteller	Organismus	Wesentliche gentechnische Veränderung	Zeitraum
Fa. Monsanto	Zuckerrübe	Herbizidresistenz (Wirkstoff Glyphosat)	1997–1999
Fa. Norddeutsche Pflanzenzucht	Raps	Verändertes Fettsäuremuster	1997–2001
Fa. Planta	Raps	Verändertes Fettsäuremuster	1997–2001
Fa. Deutsche Saatveredelung	Raps	Verändertes Fettsäuremuster	1997–2001
Technische Hochschule Aachen	Zuckerrübe	Virusresistenz gegen BNYVV	1997–2007
Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen	Kartoffel	Virusresistenz gegen PVY	1997–2005
Max Planck-Institut, Köln	Kartoffel	Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel	1997–2000
Fa. Norddeutsche Pflanzenzucht	Raps	Verändertes Fettsäuremuster	1997–2002
Biologische Bundesanastalt für Land- und Forstwirtschaft	Mais	Herbizidresistenz (Wirkstoff Glufosinat)	1997–2004
Fa. AgrEvo	Zuckerrübe	Herbizidresistenz (Wirkstoff Glufosinat)	1997–2002
Max Planck-Institut, Köln	Kartoffel	Virusresistenz gegen PLRV	1997–2000
Max Planck-Institut, Köln	Petunie	Veränderung der Blütenfarbe	1997–1999
Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen	Kartoffel	Bakterienreistenz gegen Erwinia carotovora	1997–2005
Technische Hochschule Aachen	Zuckerrübe	Virusresistenz gegen BNYVV	1997–2007
Fa. AgrEvo	Kartoffel	Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel	1997–2000
Fa. Planta	Kartoffel	Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel	1997–1998
Fa. Monsanto	Raps	Herbizidresistenz (Wirkstoff Glyphosat)	1997–1999
Universität Bielefeld	Sinorhizobium	Markierung (Luziferasegen)	1997–2000
Fa. Novartis Seeds	Zuckerrübe	Herbizidresistenz (Wirkstoff Glyphosat)	1998–2002

den im schriftlichen Beschlußverfahren entschieden. Im Rahmen des Anmeldeverfahrens wurden 25 Anträge gestellt, ein Antrag im Genehmigungsverfahren[2]. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer bis zur Abgabe der Stellungnahme der Kommission betrug 52 Tage, wobei mindestens 28 Tage und höchstens 104 Tage benötigt wurden, einschließlich der Zeiten, in denen Unterlagen vom Antragsteller nachgefordert wurden.

Der Vergleich der Selbsteinstufung der Antragsteller mit den Voten der ZKBS zeigt, wie in den Jahren zuvor, eine hohe Übereinstimmung bei der Festlegung der erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen. Nur in einen Fall hatte ein Antragsteller zu geringe Sicherheitsmaßnahmen für die Durchführung der Arbeiten beantragt (Antragsteller: S1, ZKBS: S2). Neun weitere Fälle gab es, in denen in den Anträgen teilweise höhere Sicherheitsmaßnahmen vorgesehen wurden, als von der ZKBS für nötig erachtet. Davon betrafen fünf Fälle Arbeiten, die teilweise unter Sichrheitsmaßnahmen der Stufe 2 und der Stufe 1 durchzuführen sind, wobei die Antragsteller für die gesamten Arbeiten die Stufe 2 beantragt hatten. Drei weitere Selbsteinstufungen von Antragstellern sahen für die gesamten Arbeiten Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3 vor, während die Prüfung durch die ZKBS für Teilschritte geringere Sicherheitsmaßnahmen ergab.

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen

Die Situation bei Freilandversuchen in Deutschland

Die Anzahl der Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland hat 1997 weiter zugenommen. Der ZKBS wurden im Berichtsjahr 19 Anträge zur Bewertung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen eingereicht (1996: 17 Anträge; 1995: 12 Anträge). Eine Übersicht gibt Tabelle 3. Mit diesen 19 Anträgen waren Genehmigungen für Freilandversuche an 29 Standorten beantragt worden. Außerdem sind weitere 14 Anträge zu nennen, die noch 1997 beim RKI eingegangen waren, für die jedoch erst 1998 eine Bewertung erfolgen konnte.

Mit einer Ausnahme waren 1997 ausschließlich Freilandversuche mit Pflanzen beantragt worden. In einem Fall sollte jedoch ein Experiment mit Sinorhizobien durchgeführt werden, in deren Genom ein Marker-Gen (Luziferasegen) mit dem Ziel inseriert wurde, weitere Aufschlüsse über das Ausbreitungsverhalten der Bakterien in der Umwelt zu erhalten. Der Versuch schließt an bereits vorangegangene Freisetzungen mit den Sinorhizobien an. Alle 1997 bewerteten gentechnisch veränderten Pflanzen waren bereits in den vorangegangenen Jahren Gegenstand von Freisetzungen gewesen.

Besonders zu erwähnen ist die stark gestiegene Anzahl der Standorte für Freisetzungen, die im vereinfachten Verfahren nachgemeldet wurden. Während seit 1990 bis Ende des Jahres 1997 in Deutschland 61 Erstanträge für Freilandversuche genehmigt wurden, sind in

[2] Zu Unterschieden zwischen Anmelde- und Genehmigungsverfahren nach dem Gentechnikgesetz siehe den letztjährigen Tätigkeitsbericht der ZKBS

Vereinfachte Verfahren bei der Genehmigung von Freilandversuchen

In den Bestimmungen der EG-Richtlinie 90/220/EWG ist vorgesehen, daß Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Organismen im vereinfachten Verfahren genehmigt werden können. Voraussetzung ist, daß mit dem gentechnisch veränderten Organismus bereits ausreichend Erfahrungen im Freiland gesammelt wurden. Dem Robert Koch-Institut, der zuständigen Behörde für die Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland, werden zunehmend Erstanträge eingereicht, für die eine grundsätzliche Genehmigung im vereinfachten Verfahren beantragt wird. Wird diese erteilt, können mit demselben Organismus wie im Erstantrag beschieden, weitere Standorte für Freilandversuche nachgemeldet werden. Da der gentechnisch veränderte Organismus bereits für die Genehmigung des Erstantrages überprüft wurde, können die Anforderungen für die Prüfung der Standorte, die im vereinfachten Verfahren nachgemeldet werden, wesentlich reduziert werden. So verkürzt sich die Verfahrensdauer von ca. 90 auf 15 Tage. Die für Erstanträge vorgesehene Öffentlichkeitsbeteiligung entfällt für die im vereinfachten Verfahren nachgemeldeten Standorte.

den letzten drei Jahren insgesamt 120 zusätzliche Standorte für Freilandversuche im vereinfachten Verfahren nachgemeldet worden.

Viele der im vereinfachten Verfahren nachgemeldeten Standorte betreffen Prüfungen für die Vorbereitung einer Sortenzulassung. Für die Zulassung neuer Sorten, die in der Zuständigkeit des Bundessortenamtes liegt, sind an einer größeren Zahl von Standorten über mehrere Jahre Prüfungen im Freiland durchzuführen. Das vereinfachte Verfahren hat sich für diese Aufgabe bewährt, um so die Genehmigungsverfahren nach dem Gentechnikrecht zu vereinfachen, damit die vorgeschriebenen umfangreichen Prüfungen nach dem Sortenrecht nicht unnötig behindert werden.

Presseberichten war auch 1997 wieder zu entnehmen, daß Behinderungen von Freilandversuchen bis hin zur völligen Zerstörung von Versuchsgut und Versuchsflächen in der Bundesrepublik Deutschland regelmäßig vorgekommen sind. Nach einer Auswertung des RKI, basierend auf Zwischen- und Abschlußberichten der Projektleiter, auf Meldungen der Überwachungsbehörden der Länder und auf Presseberichten war schon in vier Fällen die Durchführung der Versuche behindert worden und in sechs weiteren Fällen waren später die Versuchsfelder zerstört worden. In den meisten Fällen mußten die Freilandversuche daraufhin abgebrochen werden. Seit 1993 sind dem RKI insgesamt 39 solche Behinderungen und Zerstörungen bekannt geworden, nach Presse- und Polizeimitteilungen nehmen Aktionen gegen Freisetzungen in der letzten Zeit wieder zu. Soweit bekannt, konnten Täter bislang nicht ermittelt werden.

Freisetzungen in der Europäischen Union im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland

In diesem Kapitel soll ein Überblick darüber gegeben werden, wie sich die Anzahl der Anträge auf Freilandversuche in den anderen europäischen Ländern entwickelt hat, im Vergleich zur Situation in der Bundesrepublik Deutschland. Die Angaben zu Freilandversuchen in den Mitgliedsländern der EU basieren auf Daten, die dem Robert Koch-Institut im

Das europäische Beteiligungsverfahren bei Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen

Die EU hat ein Beteiligungsverfahren zwischen den 16 Mitgliedsländern bei Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen eingerichtet. Hierbei werden den anderen Mitgliedsländern der EU in einer Zusammenfassung des Antrages, dem „Summary Notification and Information Format"(SNIF), Angaben zu dem geplanten Versuch mitgeteilt. Die Mitgliedsländer können dann Bemerkungen zu dem Versuch an die jeweils zuständige Genehmigungsbehörde abgeben. Für die Bundesrepublik Deutschland nimmt das Robert Koch-Institut diese Aufgabe wahr. Es wird von der ZKBS bei dieser Aufgabe beraten, die Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft sowie das Umweltbundesamt werden ebenfalls an diesem Verfahren beteiligt. Die aus anderen Ländern abgegebenen Bemerkungen sind für die Entscheidung der nationalen zuständigen Behörde unverbindlich.

Tabelle 4
Freisetzungen (Organismen) in den Mitgliedsländern der Europäischen Union

Organismus	Mitgliedsstaaten der EU	Bundesrepublik Deutschland*
Mais	257	18
Raps	238	29
Zuckerrübe	156	18
Kartoffel	115	16
Tomate	62	0
Tabak	47	1
Chicoree	36	0
Bakterien	27	2
Sonstige	128	5
Summe	**1066**	**89**

**Die Anzahl der freigesetzten Organismen ist größer als die oben genannte Anzahl der Anträge*

Tabelle 5
Übertragene neue Eigenschaften bei freigesetzten Organismen (Angaben in % aller übertragenen Eigenschaften)

Eigenschaft	Europäische Union	Deutschland
Herbizidresistenz	48	45,6
Insektenresistenz	11,1	0
Männliche Sterilität	10,7	0
Virusresistenz	7,2	15,8
Veränderte Inhaltsstoffe	5,6	0
Veränderter Kohlenhydratstofwechsel	5,2	12,2
Markierung	5	7,1
Verändertes Fettsäuremuster	1,6	8,7
Bakterienresistenz	0,4	3,5
Sonstige	5,2	7,1
Summe	**100**	**100**

Die Auswertung basiert auf 1336 gentechnischen Veränderungen für die Länder der Europäischen Union und auf 85 für Deutschland

Rahmen des europäischen Beteiligungsverfahrens übermittelt wurden.

Im Berichtsjahr wurde das Robert Koch-Institut über 227 Anträge auf Genehmigungen für Freilandversuche aus den Mitgliedsländern informiert (1995: 216 Anträge; 1996: 197 Anträge). Dies ergibt eine Gesamtzahl von 980 Anträgen auf Genehmigungen für Freilandversuche aus den Ländern der EU in den Jahren 1990–1997 (ohne Bundesrepublik Deutschland). Abb. 2 zeigt die Verteilung der Anträge in der EU. Die meisten Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen wurden in Frankreich gestellt, gefolgt von Italien und Großbritannien.

Die Bundesrepublik Deutschland steht mit 61 genehmigten bzw. 75 beantragten und genehmigten Anträgen an siebter Stelle. Spanien hat seine Freilandversuche 1997 gegenüber dem Vorjahr mehr als verdoppelt und nimmt nun den sechsten Platz ein. Erstmals gemeldet wurden Freisetzungen aus Irland und aus Griechenland. Tabelle 4 zeigt, mit welchen gentechnisch veränderten Organismen die Freisetzungen durchgeführt wurden, im Vergleich zwischen den Mitgliedsländern der EU und Deutschland. Während noch vor zwei Jahren die meisten Anträge sowohl aus der EU als auch aus Deutschland mit Rapspflanzen gemeldet wurden, haben 1997 in der EU die Meldungen mit Maispflanzen weiter zugenommen. Demgegenüber wurden in Deutschland nach wie vor die meisten Freilandversuche mit Rapspflanzen durchgeführt. Unter den 128 Meldungen aus der EU, die unter dem Begriff „Sonstige" zusammengefasst sind, wurden 15 Anträge zur Genehmigung von Freilandversuchen mit Baumwolle angezeigt, zwölf mit Sojabohnen, elf mit Weizen und je zehn mit Pappeln und Sonnenblumen. Weitere 31 Organismen mit jeweils weniger als zehn Anträgen sind in dieser Kategorie enthalten.

Eine Auswertung, der neuen Eigenschaften in den Empfängerorganismen ergibt das folgende Bild (Tabelle 5): Sowohl in der EU als auch in Deutschland sind Herbizidresistenzen die häufigsten gentechnischen Veränderungen. Es fällt auf, daß in der EU ein hoher Anteil Freilandversuche mit männlich sterilen Pflanzen und mit Insektenresistenzen durchgeführt wird, während in Deutschland keine solchen Versuche zu verzeichnen sind. Umgekehrt werden in Deutschland vergleichsweise viele Freisetzungen von Pflanzen mit Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel und in der Zusammensetzung des Fettsäuremusters durchgeführt, die keine Entsprechung in den anderen Länder der EU haben.

Seit Inkrafttreten der Richtlinie 90/220/EWG im Jahr 1990 liegen umfangreiche Erfahrungen mit Freilandversuchen gentechnisch veränderter Organismen in den Ländern der EU vor. Nach wie vor sind der ZKBS keine Informationen bekannt geworden, die Hinweise auf unerwartete Gefährdungen durch die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen gegeben hätten. Die in Deutschland und im europäischen und außereuropäischen Ausland vorliegenden umfangreichen Erfahrungen mit Freilandversuchen bilden die Basis für eine Bewertung gentechnisch veränderter Produkte, die in Verkehr gebracht werden sollen. Das nächste Kapitel zeigt diese Entwicklung für das vergangene Jahr auf.

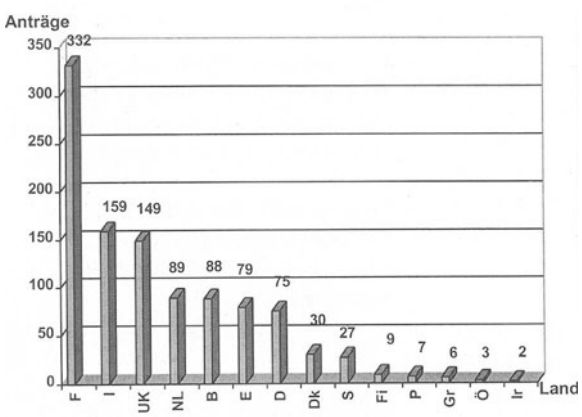


Abb. 2 **Anträge auf Freilandversuche aus den Mitgliedsländern der EU**

Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen

Neue Regelungen

Bei den Antragsverfahren zur Genehmigung des Inverkehrbringens von Produkten gab es 1997 zwei wesentliche Änderungen von Vorschriften in der EU. Nach eingehenden Beratungen ist am 15. Mai 1997 die Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Foods) in Kraft getreten[3]. Weniger von der Öffentlichkeit verfolgt, jedoch langfristig mit möglicherweise ebenfalls wichtigen Konsequenzen, ist der Anhang III der Richtlinie 90/220/EWG geändert worden. Mit der Anpassung des Anhangs III der Richtlinie werden nun bei den Genehmigungsverfahren zum Inverkehrbringen Informationen vom Antragsteller eingefordert, die für ein eventuell anzulegendes Register der an den Organismen (Arten) vorgenommenen Veränderungen relevant sind. Dies können z.B. Daten zur Nukleotidsequenz sein. Durch ein solches Gen-Register soll langfristig ein Wissensstand darüber aufgabaut werden, welche gentechnischen Veränderungen in welche neuen Produkte eingeführt wurden.

Die Novel Food-Verordnung regelt den gesamten Bereich der Zulassung neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten, sie gilt somit nicht nur für Lebensmittel, die unter Anwendung der Gentechnik hergestellt worden sind, sondern auch für Lebensmittel, bei denen andere moderne Verfahren angewandt wurden. Die Verordnung ersetzt nicht, sondern ergänzt die Richtlinie 90/220/EWG und schafft eine spezielle Regelung für die Zulassung von Lebensmitteln.

Der Anwendungsbereich der Novel Food-Verordnung umfaßt damit auch Lebensmittel, die mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt wurden, die selbst aber keine solchen Organismen mehr sind oder enthalten. Derartige Produkte fallen nicht unter die Regelungen der Richtlinie 90/220/EWG.

Die Regelungen der Novel Food-Verordnung sehen auch vor, wie Produkte, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, zu kennzeichnen sind. Vor Inkrafttreten der Novel-Food-Verordnung hatten bereits zwei Produkte eine Genehmigung zum Inverkehrbringen für Lebensmittelzwecke nach Richtlinie 90/220/EWG erhalten. Diese waren Sojabohnen, denen eine Herbizidresistenz gegen den Wirkstoff Glyphosat (N-(Phosphonomethyl)glycin, Wirkstoff des Handelsproduktes Roundup) übertragen worden war und Mais mit einer Resistenz gegen den Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis)*. Von der EU wurde nach Inkrafttreten der Novel-Food-Verordnung durch eine Etikettierungsverordnung festgelegt, daß Lebensmittelprodukte, die aus diesen beiden gentechnisch veränderten Pflanzen hergestellt werden, ebenfalls entsprechend den Vorschriften der Novel-Food-Verordnung gekennzeichnet werden müssen.

Der ZKBS wurden 1997 noch keine Anträge zur Begutachtung gemäß der Novel-Food-Verordnung vorgelegt. Auch beim Robert Koch-Institut wurden noch keine Anträge auf Genehmigungen zum Inverkehrbringen neuartiger Lebensmittel, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, auf der Grundlage der Novel-Food-Verordnung gestellt. Im Rahmen des Mitteilungsverfahrens wurden 1997 drei Rapsöle für eine Vermarktung in der EU angemeldet, deren substantielle Gleichwertigkeit mit dem Öl aus nicht veränderten Pflanzen durch die zuständige Behörde in Großbritannien festgestellt worden war.

Anträge nach der Richtlinie 90/220/EWG

Wie in den Jahren zuvor, waren der ZKBS im Berichtsjahr wieder Anträge gemäß Richtlinie 90/220/EWG auf Genehmigung zum Inverkehrbringen von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, zur Bewertung vorgelegt worden. Bei den insgesamt sechs Anträgen handelte es sich um folgende Produkte:

- In den Niederlanden war ein Antrag auf Genehmigung zum Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten männlich sterilen Radicchio-rosso-Linien für die Hybridsaatguterzeugung gestellt worden. In die Empfängerpflanzen waren durch *Agrobakterium*-vermittelte Transformation folgende Fremdgene eingeführt worden: Das *Barnase*-Gen aus *Bacillus amyloliquefaciens*, das bar-Gen aus *Streptomyces hygroscopicus* und als Selektionsprinzip das *nptII*-Gen. Die EU hatte einem Inverkehrbringen dieser

Zulassungsverfahren nach der Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Foods)

Die Novel Food-Verordnung sieht zwei Zulassungsverfahren vor:

- § 5 der Verordnung regelt ein Mitteilungsverfahren, bei dem die Kommission und die Mitgliedsländer der EU über ein Inverkehrbringen zu unterrichten sind. Dieses Verfahren ist anzuwenden bei neuartigen Lebensmitteln und Lebensmittelzutaten, die hinsichtlich ihrer Zusammensetzung, ihres Nährwertes, ihres Stoffwechsels, ihres Verwendungszwecks und ihres Gehalts an unerwünschten Stoffen den bestehenden Lebensmitteln und Lebensmittelzutaten im wesentlichen gleichwertig sind.
- § 6 der Verordnung legt ein Genehmigungsverfahren u. a. für Lebensmittel und Lebensmittelzutaten fest, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen; die aus genetisch veränderten Organismen hergestellt wurden; solche jedoch nicht mehr enthalten sowie für Lebensmittel und Lebensmittelzutaten mit neuer oder gezielt modifizierter primärer Molekularstruktur.

Die Zulassungsverfahren sollen sicherstellen, daß von den neuartigen Lebensmitteln keine Gefahr oder Irreführung des Verbrauchers ausgeht bzw. daß sie von den Lebensmitteln, die sie ersetzen sollen, sich nicht so unterscheiden, daß ihr normaler Verzehr Ernährungsmängel für den Verbraucher mit sich brächte.

[3] Die Verordnung wurde im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 14.2.1997 veröffentlicht

Tabelle 6

Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen von Produkten in Mitgliedsländern der Europäischen Union gemäß Richtlinie 90/220/EWG (Stand 31.12.1997)

Lfd. Nr.	Produkt	Gentechnische Veränderung	Eingereicht in	Verfahrensstand
1	Veterinärmedizinischer Impfstoff (Aujeszky'sche Krankheit)	Verminderung der Pathogenität	Deutschland	Verfahren abgeschlossen (1994)
2	Veterinärmedizinischer Impfstoff (Aujeszky'sche Krankheit)	Verminderung der Pathogenität	Deutschland	Verfahren abgeschlossen (1994)
3	Rabies-Impfstoff gegen Tollwut bei Füchsen	Einbau eines Tollwutvirus-Genes in ein Impfvirus (Vaccinia)	Frankreich	Verfahren abgeschlossen (1994)
4	Tabak	Herbizidresistenz	Frankreich	Verfahren abgeschlossen (1994)
5	Raps	Männliche Sterilität und Herbizidresistenz	Großbritannien	Verfahren abgeschlossen (1996)
6	Mais	Schadinsektenresistenz und Herbizidresistenz	Frankreich	Verfahren abgeschlossen (1997)
7	Radicchio	Männliche Sterilität und Herbizidresistenz	Niederlande	Verfahren abgeschlossen (1996)
8	Sojabohne	Herbizidresistenz	Großbritannien	Verfahren abgeschlossen (1996)
9	Raps (2 Anträge)	Männliche Sterilität und Herbizidresistenz	Frankreich	Verfahren in der EU abgeschlossen (1997)
10	Testkit für Antibiotika	Streptococcus thermophilus Stamm mit Luciferase-Genen als Indikatoren	Finnland	Verfahren abgeschlossen (1997)
11	Nelke	Veränderte Blütenfarbe	Niederlande	Verfahren abgeschlossen (1997)
12	Raps	Herbizidresistenz	Deutschland	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
13	Raps	Herbizidresistenz	Großbritannien	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
14	Mais	Herbizidresistenz	Frankreich	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
15	Mais	Schadinsektenresistenz	Frankreich	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
16	Mais	Schadinsektenresistenz	Frankreich	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
17	Radicchio	Männliche Sterilität und Herbizidresistenz	Niederlande	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
18	Mais	Schadinsektenresistenz	Großbritannien	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
19	Raps	Männliche Sterilität und Herbizidresistenz	Belgien	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
20	Kartoffel	Veränderte Stärkezusammensetzung	Niederlande	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
21	Futterrübe	Herbizidresistenz	Dänemark	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen

Radicchio-rosso-Pflanzen für Züchtungszwecke am 20.5.1996 bereits zugestimmt. Ein neuer Antrag war nötig geworden, da die gentechnisch veränderten Pflanzen jetzt auch als Nahrungsmittel zugelassen werden sollen.

- Gegenstand eines Antrages, der in Großbritannien eingereicht wurde, war das Inverkehrbringen von gentechnisch verändertem Mais (*Zea mays*) mit einer Resistenz gegen einige Lepidoptera-Arten (Schmetterlinge), vor allem gegen *Ostrinia nubilalis* (Maiszünsler), *Diatraea grandiosella* (Zünsler), *Spodoptera frugiperda* und *Helicoverpa zea* (Eulen), sowie mit einer Toleranz gegen Herbizide mit dem Wirkstoff Glufosinat-Ammonium (Phosphinothricin, Wirkstoff des Handelsproduktes Basta). Für die Transformation wurde das *cry*IA(b)-Gen verwendet, das für ein δ-Endotoxin aus dem *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*-Stamm HD-1 kodiert. Zur Selektion enthält der Mais zusätzlich das pat-Gen (Phosphinothricin-Acetyltransferase-Gen), das Toleranz gegen den herbiziden Wirkstoff Glufosinat-Ammonium vermittelt. Der Mais, der auf die Ausgangstransformante Bt11 zurückgeht, soll außerhalb der EU angebaut werden. Die von diesen Pflanzen geernteten Maiskörner sollen in die EU exportiert und hier wie allgemein üblich genutzt werden. Dies schließt die Verwendung zur Herstellung von Tierfutter und zur menschlichen Ernährung ein. Der Anbau der gentechnisch veränderten Pflanzen in der EU ist nicht Gegenstand des Antrages.

- In einem weiteren Antrag wurde in Belgien das Inverkehrbringen von gentechnisch verändertem Raps angestrebt. Ziel der gentechnischen Veränderung ist die Herstellung einer männlich sterilen Rapslinie für die Hybridsaatguterzeugung. Dem Raps (*Brassica napus*) wurde durch *Agrobakterium*-vermittelte Transformation eine Resistenz gegen Phosphinothricin-haltige Herbizide übertragen. Die Empfängerpflanzen tragen das *barnase*-Gen aus *Bacillus amyloliquefaciens* und das *bar*-Gen aus *Streptomyces hygroscopicus*, das eine Resistenz gegen phosphinothricinhaltige Herbizide vermittelt. Das Produkt ist ein Hybridraps (*Brassica napus* L. *oleifera* Metzg), der mit Hilfe traditioneller Züchtungsmethoden aus der gentechnisch veränderten, männlich sterilen Rapslinie MS8 und der gentechnisch veränderten Restorer-Rapslinie RF3 erzeugt wird. Der Zweck des Antrages ist neben der Saatguterzeugung und der Nutzung für industrielle Zwecke auch die Verwendung als Futter- und Lebensmittel. Für züchterische Zwecke waren diese Rapslinien bereits von der ZKBS bewertet worden.

- Wiederum in den Niederlanden war das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Kartoffeln (Linien „Apriori" und „Apropos") beantragt worden. In die Pflanzen wurde durch *Agrobacterium*-vermittelte Transformation die cDNA für ein GBSS („granule-bound starch synthase")-Gen aus Kartoffeln in Antisense-Orientierung unter der Kontrolle des GBSS-Promotors eingeführt. In den Knollen der gentechnisch veränderten Kartoffeln wird dadurch die Bildung des an der Amylose-Biosynthese beteiligten GBSS-Enzyms gehemmt, so daß eine amylosefreie Stärke („Amylopektin-Stärke") entsteht. Die gentechnisch veränderten Kartoffellinien sind damit Wirtschaftskartoffeln (Stärkekartoffeln), die nicht für den unmittelbaren menschlichen Verzehr vorgesehen sind. Bei der Verarbeitung der Kartoffeln anfallende Nebenprodukte (Proteine, Preßsaft, Fasern, Teile von Knollen) sollen zur Herstellung von Tierfutter dienen.

- Ein Antrag auf Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Nelken (*Dianthus caryophyllus*) war ebenfalls in den Niederlanden eingereicht worden. Durch *Agrobakterium*-vermittelte Transformation war die Blütenfarbe der Nelken verändert worden. Übertragen worden war das *dfr*-Gen aus *Petunia x hybrida*, das eine Dihydroflavonol-Reduktase (DFR) kodiert sowie das *hf1*-Gen aus *P. x hybrida*, das eine Flavonoid 3',5' Hydroxylase kodiert. Zur Selektion der Transformanten war das *surβ*-Gen aus *Nicotiana tabacum*, das eine Acetolactat-Synthase kodiert, eingeführt worden. Die Nelken sollen für die übliche Vermarktung als Zierpflanzen kultiviert sowie zur Züchtung weiterer Sorten verwendet werden.

- In Dänemark war das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Futterrüben (*Beta vulgaris* ssp. *vulgaris* conv. *crassa* prov. *crassa)* beantragt worden. Die Pflanzen besitzen infolge der gentechnischen Veränderung eine Toleranz gegenüber dem Wirkstoff Glyphosat, der beim Anbau der gentechnisch veränderten Futterrübenpflanzen als Herbizid eingesetzt werden soll. Das *nptII*-Gen diente auch hier zur Selektion. Vorgesehen ist eine Verwendung zu Züchtungszwecken und als Futtermittel.

Einschließlich dieser sechs beschriebenen waren beim Robert Koch-Institut bis Ende 1997 damit 24 Anträge auf Genehmigungen zum Inverkehrbringen eingereicht worden. Fünf der bisher für ein Inverkehrbringen in der EU gestellten Anträge betrafen Impfstoffe, alle weiteren Anträge waren für Pflanzen gestellt worden. Drei der Anträge, darunter zwei für Impfstoffe, waren später im Verlauf des Verfahrens zurückgezogen worden. Von den verbleibenden 21 Anträgen waren 1997 in elf Fällen noch keine Entscheidungen im Verfahren der EU ergangen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die gemäß Richtlinie 90/220/EWG eingereichten Anträge und zeigt den jeweiligen Stand des Verfahrens.

Die Vielzahl noch nicht abgeschlossener Verfahren deutet an, daß der Genehmigungsprozess in der EU unangemessen lange dauert, sich oftmals über Jahre hinzieht. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaft ist bemüht, die Verfahren zu beschleunigen. Ein Mittel hierfür soll der verstärkte wissenschaftliche Austausch zwischen den Mitgliedsländern der EU sein, um durch gemeinsam akzeptierte Standards und Kriterien bei der Risikobewertung rascher zu einheitlichen Entscheidungen zu gelangen. Dabei wurde als ein wesentlicher Aspekt die Bewertung von Antibiotikaresistenzen in den transgenen Pflanzen diskutiert. Die ZKBS hat sich im Zusammenhang mit der Bewertung eines gentechnisch veränderten Maises in dieser Diskussion zu Wort gemeldet und eine allgemeine Stellungnahme zum Ampicillinresistenz-Gen abgegeben.

Dieser von der ZKBS begutachtete, gentechnisch veränderte Mais besitzt neben dem Gen für ein Bt-Toxin, das einen Schutz gegen den Maiszünsler vermittelt, ein Gen für die Toleranz gegen das Herbizid Basta, auch ein Ampicillinresistenz-Gen (amp^r). Im Gegensatz zu dem Herbizid-Toleranz-Gen, *pat*, das zur Selektion der erfolgreich transformierten Pflanzen benötigt wurde, ist das amp^r-Gen lediglich ein Bestandteil des verwendeten Vektors und wurde zur Selektion der bakteriellen Transformanten eingesetzt. Der Bt-Mais wurde mit Hilfe der „microprojectile bombardment"-Methode erzeugt. Als Folge dieser Transformationsmethode wurde das amp^r-Gen ebenfalls mit in die Pflanze übertragen.

Die ZKBS kommt in ihrer allgemeinen Stellungnahme zu der Schlußfolgerung, daß durch das amp^r-Gen in dem gentechnisch veränderten Mais keine schädlichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu befürchten sind. Vor dem Hintergrund, daß das amp^r-Gen in Bakterien bereits sehr weit verbreitet ist und die Wahrscheinlichkeit des horizontalen Gentransfers von Pflanzen auf Mikroorganismen als sehr gering einzustufen ist, wird die Möglichkeit einer Ausweitung der β-Laktam-Resistenz durch den Anbau von gentechnisch verändertem Mais als unbedeutend eingeschätzt. Dennoch sollten aus grundsätzlichen Erwägungen (Nutzung der Möglichkeiten der Gen-

technik, Vorsorgegrundsatz) bei gentechnisch veränderten Organismen, die zukünftig in Verkehr gebracht werden, die eingeführten heterologen Gene möglichst auf solche beschränkt werden, die für die angestrebte Veränderung funktionell erforderlich sind.[4]

Resistenzen bei Insekten

Ein weiterer Bereich, für den in der EU Beratungsbedarf gesehen wurde, war die Frage von Resistenzen bei Insekten gegenüber Bt-Toxinen. Die EU hat dazu eine Arbeitsgruppe einberufen, in der auch die ZKBS vertreten ist. Die Arbeitsgruppe hat Vorschläge für Forschungsarbeiten unterbreitet, um Fragestellungen, wie z.B. die genaue geographische Verbreitung betroffener Schadinsekten unter Berücksichtigung der auftretenden Generationen der Insekten sowie der Wirksamkeit des Toxins bei verschiedenen Populationen, zu untersuchen. Resistenzbildungen sollen durch Monitoring erfasst und experimentell weiter erforscht werden. Die zunehmende Vermarktung von Pflanzen mit derartigen Resistenzen (Tabelle 6) erhöht die Dringlichkeit dieser Forschungsarbeiten.

Beratungen zu Sicherheitsfragen

Neue Einstufungen von Organismen

Eine der wesentlichen ständigen Aufgaben der ZKBS ist die Risikobewertung und Einstufung der Organismen, die bei gentechnischen Arbeiten verwendet werden. Die durch die ZKBS geprüfte Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten nach § 5 Abs. 6 GenTSV bildet die Grundlage für die Festlegung der Sicherheitsmaßnahmen nach dem Gentechnikgesetz. Die Liste wird regelmäßig um Organismen ergänzt und fortgeschrieben, die von der ZKBS und von den Ländern im Rahmen der Bewertung gentechnischer Arbeiten nach den Vorschriften des Gentechnikgesetzes überprüft worden sind. Ebenfalls sind in die Liste der GenTSV Organismen aufzunehmen, die im Anhang III der Arbeitnehmerschutzrichtlinie der EG (90/679/EWG) genannt sind und die bekanntermaßen Infektionskrankheiten beim Menschen hervorrufen.[5]
Aufgrund von schriftlichen Anfragen aus den Ländern wurden im Berichtsjahr folgende Organismen neu eingestuft und der Risikogruppe 1 zugeordnet:

- der phytopathogene Pilz *Ustilago maydis*,
- das Cucumber Mosaic Virus (Gurkenmosaikvirus) und das rekombinante Gurkenmosaikvirus pK-NHd-CMV,
- das phytopathogene Bakterium *Erwinia amylovora*,
- der *Pseudomonas* Stamm HR199,
- die *E. coli* C Stämme ABLE C und K.

Die ZKBS kritisierte die Aufnahme des Erregers der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) und – nach Erscheinen eines Artikels in der Fachzeitschrift „Nature" – der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) in den Anhang III der Arbeitnehmerschutzrichtlinie der EG, sowie die Einstufung in Risikogruppe 3**. Die Arbeitnehmerschutzrichtlinie der EG (90/679/EWG) enthält im Anhang III neben den in die Risikogruppe 2, 3 und 4 eingestuften humanpathogenen Organismen auch solche, die in der Risikogruppe 3 mit dem Zusatz** versehen wurden. Für diese Organismen ist eine Infektion über den Luftweg normalerweise ausgeschlossen. Daher kann bei Arbeiten mit den Organismen der Risikogruppe 3** auf eine Reihe von Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3 verzichtet werden. Die Richtlinie stellt es den Mitgliedsländern der EU frei, unter Berücksichtigung des jeweiligen Umgangs und der Menge der eingesetzten Organismen selbst zu beurteilen, welche Sicherheitsmaßnahmen bei der Durchführung der Arbeiten erforderlich bzw. nicht erforderlich sind. An den bisherigen Sicherheitseinstufungen der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten mit Priongenen von gesunden oder an spongiformen Enzephalopathien erkrankter Tiere oder Menschen wird sich durch die Neueinstufung in der EG nichts ändern. Die von der ZKBS empfohlenen einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen überschreiten nicht die der Stufe 2, besondere Vorsichtsmaßnahmen einschließlich einer erhöhten Temperatur bei der Desinfektion und der Abfallentsorgung gewährleisten einen sicheren Umgang mit diesen Erregern.

Der Umgang mit Organismen der Risikogruppe 3** war auch Gegenstand eines Leitfadens, den der „Länderausschuß Arbeitssicherheit und Arbeitstechnik" (LASI) im Jahr 1996 veröffentlicht hatte. Dieser Leitfaden war auf Kritik gestoßen, auch die ZKBS hatte Kritikpunkte geäußert. Im Berichtsjahr hatte der Unterausschuß 1 „Beabsichtigter Umgang" des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) eine Technische Regel zu Biologischen Arbeitsstoffen (TRBA 105) erarbeitet, die eine Zusammenstellung von Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppe 3** enthält. Die ZKBS begrüßte, daß es mit der TRBA 105 gelungen ist, eine Zusammenstellung von Sicherheitsvorkehrungen zu erhalten, die es erlauben, den Umgang mit diesen Organismen nicht statisch an einer Risikogruppe zu orientieren, sondern die Sicherheitsmaßnahmen differenziert für jeden einzelnen Organismus zu treffen.

Der ZKBS werden regelmäßig spezielle Anfragen, z.B. von Landesbehörden zu Sicherheitsmaßnahmen, vorgelegt. Eine solche Anfrage betraf die Bewertung gentechnischer Arbeiten mit *E. coli* K12 als Empfängerorganismus, dem ein Gen für ein Shiga-(Vero-)Toxin von enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) übertragen worden war. Die ZKBS wurde gebeten, zu prüfen, ob aufgrund der möglichen Expression des hochwirksamen Toxins die Arbeiten in die Sicherheitsstufe 3 einzustufen seien. Die ZKBS

---

[4] Die Stellungnahme ist auf den Internetseiten der ZKBS abgelegt und kann von der Geschäftsstelle der ZKBS bezogen werden

[5] Die aktualisierte und überarbeitete Liste risikobewerteter Organismen wurde zuletzt im Dezember 1997 im Bundesgesundheitsblatt 40, 12 als Sonderbeilage veröffentlicht; sie ist auf den Internetseiten der ZKBS abgelegt und kann von der Geschäftsstelle der ZKBS angefordert werden

begründete ihre Einstufung der Arbeiten in Sicherheitsstufe 2 mit der Anwendung einer biologischen Sicherheitsmaßnahme (*E. coli* K12 und von pBR abgeleitete Vektoren), den Laborsicherheitsmaßnahmen, die sowohl in der Sicherheitsstufe 2 als auch in der Sicherheitsstufe 3 in gleicher Weise die an den Arbeiten unmittelbar beteiligten Personen schützen (Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 3 verhindern besonders das Entkommen von Organismen aus dem Labor in die Umwelt), und dem Hinweis, daß keine weiteren Virulenzfaktoren aus EHEC-Stämmen auf *E. coli* K12 übertragen wurden.

Allgemeine Stellungnahmen der ZKBS zu Fragen zur biologischen Sicherheit

Wie in den Jahren zuvor hat die ZKBS auch 1997 wieder eine Reihe „Allgemeiner Stellungnahmen" abgegeben. Diese langjährige Praxis hat sich bewährt, um über den Einzelfall hinaus einen umschriebenen Problemkreis zu behandeln und mit solchen Stellungnahmen zu Fragen der biologischen Sicherheit einen größeren Adressatenkreis zu erreichen.

Im Berichtsjahr wurden folgende allgemeine Stellungnahmen im Bundesgesundheitsblatt und im Internet veröffentlicht:

- zum Ampicillinresistenz-Gen in gentechnisch verändertem Mais,
- zur Einstufung von *Agrobacterium tumefaciens,*
- zu Kriterien der Bewertung und der Einstufung von Pflanzenviren, phytopathogenen Pilzen und phytopathogenen Bakterien als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten,
- zum Umgang mit rekombinanten Vacciniaviren,
- zur Einstufung gentechnischer Arbeiten mit primären Zellen aus Vertebraten.

Die beiden letztgenannten Stellungnahmen sind Anpassungen an einen inzwischen geänderten Sachstand. Die ZKBS hatte sich erstmals 1992 mit Stellungnahmen zu diesen Themen geäußert.

Mit der Novellierung des Gentechnikgesetzes war der ZKBS die Aufgabe übertragen worden, „allgemeine Stellungnahmen zu häufig durchgeführten Arbeiten mit den jeweils zugrunde liegenden Kriterien der Vergleichbarkeit" zu erarbeiten. Dabei ist es das Ziel, die ZKBS von der Einzelfallbewertung dann zu entlasten, wenn vergleichbare Arbeiten bereits von der Kommission eingestuft worden sind. Im Berichtsjahr hatte die ZKBS keinen Anlaß, eine neue allgemeine Stellungnahme zu häufig durchgeführten gentechnischen Arbeiten abzugeben.

Anpassung von Vorschriften an den Stand von Wissenschaft und Technik

Im Berichtsjahr gab es national und international auch wieder eine Reihe von Beratungen zu neuen Vorschriften bzw. zur Anpassung bestehender Regelungen an den Stand von Wissenschaft und Technik. Wesentliche Beispiele, wie die Novel Food-Verordnung und der geänderte Annex III der Richtlinie 90/220/EWG wurden in den Ausführungen zum Inverkehrbringen von Produkten bereits genannt. Zusätzlich wurden Beratungen geführt, um Änderungen des EG-Rechts in nationales Recht umzusetzen. Bei vielen Vorschriften konnten die Änderungen im Berichtsjahr noch nicht abgeschlossen werden. Insbesondere die Beratungen in der EU dauern oftmals über mehrere Jahre.

Die ZKBS hat im Berichtsjahr eine Stellungnahme zum Entwurf einer Notfall-Verordnung abgegeben. Die Notfall-Verordnung setzt die Artikel 14–16 der geltenden Richtlinie 90/219/EWG in nationales Recht um. Wesentliche Anwendungsbereiche der Verordnung sind die Aufstellung außerbetrieblicher Notfallpläne sowie Informationspflichten gegenüber Betroffenen und Behörden.

Zur Vervollständigung soll hier ein Überblick über die wesentlichen Fortschritte bei der Beratung neuer und der Änderung bestehender Vorschriften gegeben werden: Im Bereich der EU wurden die Arbeiten zur Änderung der Richtlinie 90/219/EWG fortgeführt[6]. Die Richtlinie 90/219/EWG legt einheitliche Standards für Arbeiten in geschlossenen Systemen (Labor, Technikum, Produktion) für alle Mitgliedsländer der EU fest. Der Entwurf der Kommission für die Neufassung der Richtlinie 90/219/EWG war 1997 im Europäischen Parlament beraten worden. Das Europäische Parlament hatte eine Vielzahl von Änderungsvorschlägen formuliert. Es ist zu erwarten, daß die Beratungen über die Neufassung auch 1998 noch andauern werden.

Die Bestrebungen zur Änderung der Richtlinie 90/220/EWG sind demgegenüber jüngeren Datums. Die Richtlinie 90/220/EWG legt die Sicherheitsstandards bei Freilandversuchen und beim Inverkehrbringen von Produkten für die Mitgliedsländer der EU fest. Nachdem 1996 erstmals ein Papier mit allgemeinen Überlegungen zu Änderungen der Richtlinie 90/220/EWG vorgelegt wurde, konnte erst zu Beginn 1998 ein erster Vorschlag der Kommission für eine Neufassung den Mitgliedsländern übergeben werden. Als wesentliche Änderungen der Richtlinie sind gegenwärtig in der Diskussion: 1) die Differenzierung der Freilandversuche in zwei Kategorien mit unterschiedlichen Anforderungen an die Zulassungsverfahren, sowie die Einführung eines Mehrstaatenverfahrens zur Genehmigung von Freilandversuchen; 2) die Einführung von Überwachungsplänen für Produkte, die in Verkehr gebracht wurden, 3) die Verpflichtung, Ausschüsse vor Entscheidungen über eine Marktzulassung von Produkten zu hören, erweiterte Etikettierungsvorschriften und 4) erweiterte Informationsmöglichkeiten für die Öffentlichkeit. Das vereinfachte Verfahren bei der Genehmigung von Freilandversuchen wurde im Entwurf der Kommission nicht mehr vorgesehen. Es ist zu erwarten, daß die Beratungen zur Neufassung der Richtlinie 90/220/EWG noch erheblichen Zeitbedarf erfordern.

Geändert wurde im Berichtsjahr das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG). In § 44 Absatz 2

[6] Zur Änderung der Richtlinien 90/219/EWG und 90/220/EWG siehe auch den letztjährigen Tätigkeitsbericht der ZKBS

des Gesetzes wurden die nationalen Zuständigkeiten für den Vollzug der Novel-Food-Verordnung grundsätzlich geregelt. Ergänzend dazu wurde der Entwurf einer Durchführungsverordnung für die Genehmigungsverfahren vorgelegt. Diese Verordnung wird jedoch erst 1998 verabschiedet werden.

Als eine weitere Folge des geänderten EG-Rechts wurde die Änderung der Gentechnik-Verfahrensverordnung (GenTSV) zum Gentechnikgesetz erforderlich, um die neuen Bestimmungen des Anhanges III der Richtlinie 90/220/EWG in nationales Recht umzusetzen. Abschließend ist für den EG-Bereich zu erwähnen, daß zur Umsetzung der EG-Richtlinie über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (Richtlinie 90/679/EWG) eine weitere nationale Verordnung erlassen werden soll, die Biostoff-Verordnung. Auch diese Arbeiten konnten im Berichtsjahr noch nicht abgeschlossen werden.

Die Auflistung wäre noch um Regelungen zu erweitern, die gegenwärtig auf UN-Ebene für die Gentechnik diskutiert werden, z.B. im Rahmen der Conference on Biological Diversity. Diese Vielzahl von Vorschriften, die zur Änderung anstehen, zeigt, daß die Gentechnik nach wie vor einer kontinuierlichen Weiterentwicklung unterliegt. Dies bestätigt die in der Vergangenheit von der ZKBS immer wieder erhobene Forderung, Regelungen flexibel zu gestalten, um der Notwendigkeit einer raschen Anpassung an den Stand von Wissenschaft und Technik gerecht werden zu können.

J. Fischer, N. Englert, B. Seifert

Luftverunreinigungen und geruchliche Wahrnehmungen unter besonderer Berücksichtigung von Innenräumen

Umweltbundesamt, WaBoLu-Heft 1/98

Die Veröffentlichung gibt in kurzer, übersichtlicher Darstellung – knapp 100 Schreibmaschinenseiten – einen Überblick über den Stand der Kenntnisse auf dem Gebiet der mit dem Geruchssinn wahrnehmbaren Luftverunreinigungen vor allem in Innenräumen. Nachdem in der Vergangenheit überwiegend Schadstoffe als Verunreinigungen der Innenraumluft untersucht wurden, wobei chemische oder physikalische Methoden zur quantitativen Erfassung der Stoffe angewendet wurden, ist jetzt eine Hinwendung zu den Stoffen zu beobachten, die die Luftqualität in Innenräumen verschlechtern und mit dem Geruchssinn wahrnehmbar sind. Hier müssen vollkommen andere Ermittlungsmethoden angewendet werden. Um das zu verstehen, ist dieses Buch sehr hilfreich.

Das Buch gibt einen kritischen Überblick über die heute bekannten Verfahren, diejenigen Geruchswahrnehmungen zu quantifizieren, die Verunreinigungslasten der Innenraumluft darstellen. Im ersten Teil werden die biologischen Grundlagen der Geruchswahrnehmung und die ihr zugrundeliegenden psychophysikalischen Prinzipien dargestellt. Im zweiten umfangreicheren Teil des Buches werden die Methoden beschrieben, die benutzt werden können, die sensorisch wahrnehmbaren Luftverunreinigungen und ihre Wahrnehmung zu quantifizieren. Nach einer kurzen Beschreibung der chemisch-physikalischen Analyse wird die Möglichkeit beschrieben, Leitkomponenten als Hilfsparameter zu verwenden, indem ein Bezug zu ihrer Geruchsschwelle hergestellt wird. Für Innenräume scheitert dieses Verfahren an der genauen Ermittlung der Geruchsschwellen, aber vor allem an der Komplexität der wirklich in Räumen auftretenden Stoffgemische.

Es wird sodann sehr ausführlich auf Verfahren eingegangen, die urprünglich zur Erfassung der Verunreinigung der Außenluft entwickelt wurden und in Deutschland ihren Niederschlag in den VDI-Richtlinien 3881 und 3882 gefunden haben. Dabei werden olfaktometrische Verfahren zur Bestimmung der Geruchsschwelle, der Geruchsintensität und der hedonischen Geruchswirkung beschrieben. Die Verfahren überstreichen einen sehr großen Intensitätsbereich, der für die Innenraumluftqualitätsbestimmung nicht erforderlich ist. Im unteren Bereich um die Geruchsschwelle herum, also möglichst auch unter der Geruchswelle, müßten sie verbessert werden. Zur Zeit ist eine statistisch sichere Erfassung von Geruchsstoffkonzentrationen erst oberhalb der Geruchsschwelle ab drei GE (Geruchseinheiten) möglich. Die Olfaktometer, die nach VDI entwickelt wurden, lassen noch keine standardisierte Geruchsdarbietung der Raumluft zu.

Die Autoren schreiben nicht, daß diese Verfahren zur Innenraumluftbeurteilung verwendet werden können, sondern sie setzen sich eher kritisch damit auseinander, und schreiben, warum sie nicht verwendet werden können.

Zuletzt wird das Verfahren der Luftqualitätsbewertung nach Fanger ausführlich beschrieben und kritisch bewertet. Die neu eingeführen Einheiten olf und decipol werden beschrieben. Es wird darauf hingewiesen, daß sich die Verunreinigungslast in olf nicht direkt messen läßt, sondern nur indirekt aus decipol ermitteln läßt. Es wird vor allem klar gemacht, daß die Einheit decipol ein Maß für den empfundenen Grad der Unzufriedenheit ist, aber nicht eine Maßzahl für die Stärke oder Intensität eines physikalischen Reizes einer Sinnesmodalität, wie man fälschlicherweise annehmen kann aus der von Fanger unterstellten Analogie zwischen dezipol für Geruch und lux für Beleuchtungsstärke oder dezibel für den Schall.

Zusammenfassend wird festgestellt, daß es zur Zeit kein chemisch-analytisches oder olfaktorisches Verfahren gibt, mit dem sich der Zusammenhang zwischen Verunreinigung der Innenraumluft und geruchlichen Wahrnehmungen ausreichend gut und möglichst objektiv beschreiben läßt. Als vorstellbar zur Lösung der Aufgabe wird ein Verfahren angedeutet, mit einem transportablen Olfaktometer, das den simultanen Vergleich einer einstellbaren Konzentration einer Referenzverbindung, wie n-Butanol, mit der gegebenen Raumkonzentration ermöglicht. Man kann den Bericht als einen sehr gelungenen Vorschlag für ein neues Forschungsvorhaben interpretieren. Dem sollte auch unbedingt nachgegangen werden! Aber auch die anderen im Bericht beschriebenen Verfahren sollten nicht, weil sie zu viele Fragen offen lassen, abgetan werden, sondern es sollte untersucht werden, wo sie zu verbessern sind und ob nicht die Nachteile des einen durch die Vorteile des anderen Verfahrens ersetzt werden können.

Ganz allgemein ist dieser Bericht für alle sehr zu empfehlen, die sich zukünftig mit dem Thema Innenraumluftqualität theoretisch und praktisch beschäftigen wollen. Mit dem Thema müssen sich in Zukunft noch viele Forscher auseinandersetzen. Der Bericht stellt, so kritisch er geschrieben ist, einen Lichtblick dar, wenn man den Stand unseres Wissens auf diesem Gebiet heute, wie er hier treffend dokumentiert ist, und vor, sagen wir, 20 Jahren betrachtet.

K. Fitzner (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 270–278 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

B. Seifert
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Berlin

Richtwerte für die Innenraumluft*

Die Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC-Wert)

Anders als die Luft am industriellen Arbeitsplatz, wo produktionsbedingt ein in seiner Zusammensetzung meist annähernd bekanntes Stoffgemisch vorliegt, enthält die Luft von privaten, öffentlichen und anderen nicht industriellen Räumen ein wesentlich komplexer zusammengesetztes Gemisch von Verbindungen. Dies gilt besonders für die Vielzahl der in der Innenraumluft anzutreffenden flüchtigen organischen Verbindungen (VOC; von „Volatile Organic Compounds"). Angesichts ihres unterschiedlichen chemischen Charakters und ihres unterschiedlichen Wirkungspotentials ist es jedoch sehr fraglich, ob die Einhaltung von Richtwerten für Einzelsubstanzen – selbst bei Berücksichtigung einer ähnlichen Wirkung von Stoffen gleicher chemischer Verbindungsklasse – ausreicht, auch die unspezifischen Beschwerden abzustellen, über die von den Nutzern vieler Räume immer wieder geklagt wird.

Es hat in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, trotz dieser Komplexität eine Bewertungsmöglichkeit für die Vielzahl der VOC, die in der Innenraumluft anzutreffen sind, zu finden. Dabei liegt es nahe, sich eines Konstruktes in Form einer Indikatorgröße zu bedienen. Im Falle der VOC kommt als Indikator für die VOC-Konzentration die Summe der Konzentrationen der Einzelverbindungen in Frage, die als TVOC-Wert bezeichnet wird (von „Total Volatile Organic Compounds"). Es kann allerdings nicht deutlich genug betont werden, daß das „Zusammenschieben" der wirkungsmäßig höchst komplexen Aspekte der VOC in eine einzige Indikatorgröße, wie sie ein solcher TVOC-Wert darstellt, Probleme mit sich bringt. Diese Probleme wurden in einem kürzlich erschienenen Bericht der European Collaborative Action „Indoor Air Quality and its Impact on Man" ausführlich beleuchtet [1].

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es wegen der Besonderheiten, die bei einem komplexen Substanzgemisch zu berücksichtigen sind, nicht möglich ist, das für die Ableitung von Innenraumluft-Richtwerten entwickelte Basisschema [2] für die TVOC-Betrachtung anzuwenden, da dieses Schema für Einzelverbindungen konzipiert wurde. Wegen der Besonderheiten des Themas konnte auch die Kapitelabfolge und -bezeichnung nicht so beibehalten werden, wie sie sich bei den bisher in dieser Reihe veröffentlichten Artikeln über Richtwerte für die Innenraumluft [3–8] bewährt hat. Die abgeleiteten Bewertungsmaßstäbe sind wegen eben dieser Besonderheiten auch nicht im Sinne der im Basisschema verwendeten Begriffe „Richtwert I" und „Richtwert II" zu interpretieren.

Im vorliegenden Artikel werden die vorhandenen Grundlagen für die Ableitung und Verwendung von Bewertungsmaßstäben für TVOC-Konzentrationen diskutiert. Da dies nicht ohne das Eingehen auf die Frage geschehen kann, wie der TVOC-Meßwert aus den Ergebnissen einer Raumluftanalyse gebildet wird, werden zu Beginn einige Aspekte der VOC-Analytik erörtert.

Analytische Erfassung von VOC in der Raumluft

Anders als im Falle der Bestimmung eines einzelnen Stoffes in der Raumluft, bei der das „Meßobjekt" eindeutig definiert ist (also z.B. bei der Bestimmung von n-Decan, Toluol oder Formaldehyd) muß man sich bei der Analyse eines VOC-Gemisches darüber einig sein, welche Stoffe als VOC bezeichnet werden sollen. Um hier eine einheitliche Vorgehensweise zu erreichen, wurde bereits

*Unter dieser Hauptüberschrift wurden bisher ein Basisschema [2] sowie Ausarbeitungen zu Toluol [3], Dichlormethan [4], Pentachlorphenol [5], Kohlenmonoxid [6], Stickstoffdioxid [7] und Styrol [8] veröffentlicht

Dr. B. Seifert
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Corrensplatz 1, D-14195 Berlin

Tabelle 1
Klassifizierung von organischen Verbindungen in der Innenraumluft; nach WHO [10]

Gruppenbezeichnung[a]	Abkürzung	Siedepunktsbereich[b] [°C]	Probenahmetechnik
Very volatile organic compounds	VVOC	<0 bis 50–100	Gasmaus oder Kanister; Adsorption an Aktivkohle
Volatile organic compounds	VOC	50–100 bis 250–260	Adsorption an Tenax, graphitisiertem Kohlenstoff oder Aktivkohle
Semivolatile organic compounds	SVOC	250–260 bis 380–500	Adsorption an Polyurethanschaum oder XAD-2
Organic compounds associated with particulate matter or particulate organic matter	POM	>380	Probenahme mit Filtern

[a] *Um die Herkunft der auch in deutschen Texten gebräuchlichen Abkürzungen besser zu dokumentieren, wurden in dieser Spalte die englischen Bezeichnungen verwendet. Im Deutschen entsprechen dem die folgenden Bezeichnung:* VVOC=*Sehr/leicht flüchtige organische Verbindungen,* VOC=*Flüchtige organische Verbindungen (häufig als FOV abgekürzt),* SVOC=*Schwerflüchtige organische Verbindungen,* POM=*Partikelgebundene organische Verbindungen*
[b] *Polare Verbindungen sind am oberen Ende des Bereiches zu finden*

frühzeitig von einer Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation, die sich mit Organika in der Raumluft befaßte, eine Klassifizierung der organischen Verbindungen vorgenommen [9]. Die WHO-Klassifizierung, die auf Siedepunkten basiert, ist in Tabelle 1 dargestellt. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß nach dieser Definition z.B. weder Formaldehyd noch Diethylhexylphthalat zu den VOC gehören. Diese Klassifizierung hat bislang gute Dienste geleistet, obwohl sie für die Siedepunktsbereiche „weiche" Enden zeigt. Die Einbeziehung der Spalte „Probenahmetechnik" in die Tabelle soll belegen, daß die Definition nicht ohne die jeweils verfügbaren analytischen Möglichkeiten gesehen werden darf.

Die WHO-Definition der VOC gibt keine Auskunft darüber, wie nach beendeter Analyse aus den Ergebnissen ein TVOC-Wert zu bilden ist. Es finden sich daher in der Literatur Angaben über TVOC-Konzentrationen, die auf die unterschiedlichste Art erhalten oder konstruiert wurden. In den meisten Fällen wird nach einer der folgenden Methoden vorgegangen (vgl. [10]):

- Ablesung des mit einem direkt anzeigenden Gerät erhaltenen Signals, das dann als TVOC-Wert bezeichnet wird. Der Nachweis von organischen Verbindungen in der Luft mit Hilfe (handelsüblicher) kontinuierlich registrierender Geräte erfolgt im allgemeinen unter Verwendung eines Flammenionisationsdetektors (FID), eines Photoionisationsdetektors (PID) oder eines photoakustischen Sensors (PAS). Die Geräte arbeiten ohne Trennung der einzelnen Stoffe, so daß neben den VOC teilweise auch die in der Raumluft vorhandenen VVOC und SVOC erfaßt werden. Obwohl die einzelnen Verbindungen ein teilweise extrem unterschiedliches Ansprechverhalten im Detektor zeigen, wird der Detektor mit nur einer Verbindung kalibriert.
- Anreicherung der organischen Verbindungen an einem festen Sorbens mit anschließender gaschromatographischer Trennung und Errechnen der TVOC-Konzentration.

Das Errechnen der TVOC-Konzentration geschieht hauptsächlich auf zwei Arten:

- Unter Verwendung der WHO-Definition für die VOC wird die entsprechende Fläche unter dem Chromatogramm betrachtet. Mit Hilfe des Ansprechfaktors einer Referenzverbindung (häufig Toluol) wird daraus die TVOC-Konzentration errechnet.
- Unter Verwendung der WHO-Definition für die VOC wird der entsprechende Bereich im Chromatogramm betrachtet. Es werden die Konzentrationen der einzelnen in diesem Bereich identifizierten Verbindungen unter Verwendung des jeweils für sie gültigen Ansprechfaktors ermittelt. Die aufsummierten Konzentrationen stellen die TVOC-Konzentration dar.

Die angegebenen Methoden beschreiben die in der Literatur hauptsächlich aufzufindenden Vorgehensweisen. Besonders bezüglich Variante B werden teilweise aber auch Zwischenformen verwendet, so z.B. eine Kombination des Verfahrens B2 mit dem Verfahren B1 (wobei B1 für die nicht identifizierten Verbindungen eingesetzt wird) oder das Auswerten und Summieren der Konzentrationen von nur einer kleinen Zahl von VOC im Chromatogramm. Auch in solchen Fällen wird das Ergebnis als TVOC-Wert bezeichnet. Variante A sollte für verläßliche Aussagen eigentlich nur eingesetzt werden, wenn zuvor die Stabilität der Korrelation mit einer der Varianten B nachgewiesen wurde. Dies setzt in den meisten Fällen eine Konstanz des VOC-Profils voraus. Es muß allerdings auch darauf hingewiesen werden, daß allein schon die Verwendung unterschiedlicher So-

rbentien für die Probenahme auch bei ausschließlichem Einsatz der Variante B2 Unterschiede um einen Faktor 2 im Ergebnis bedingen kann [11].

Methodenbewertung

Eine Zusammenfassung und Bewertung von Methoden, die bislang in der wissenschaftlichen Praxis zur Ermittlung von TVOC-Konzentrationen eingesetzt wurden, wurde kürzlich von Hodgson gegeben [12]. In der Arbeit wird darüber hinaus über Vergleichsmessungen mit drei Verfahren berichtet:

- gaschromatographische Trennung mit FID-Detektion und Kalibrierung mit dem mittleren Ansprechfaktor eines C_9–C_{11}-Alkan-Gemisches,
- gaschromatographische Trennung mit Massenspektrometer-Detektion und Kalibrierung mit dem mittleren Ansprechfaktor von 17 VOC,
- Einsatz eines mit Toluol kalibrierten photoakustischen IR-Monitors.

Als Ergebnis der mit verschieden zusammengesetzten VOC-Gemischen durchgeführten Vergleichsmessungen läßt sich festhalten, daß die Verfahren (a) und (b) für eine Reihe von Gemischen zu vergleichbaren Ergebnissen führen, obwohl sich die Meßprinzipien unterscheiden. Es wurden im Mittel etwa 75% der vorgegebenen Gesamtkonzentration angezeigt. Abweichungen sind zu erwarten, wenn in der Luft chlor- oder sauerstoffhaltige Verbindungen überwiegen, da Verfahren (a) vor allem chlorhaltige VOC zu niedrig anzeigt. Die durch unterschiedliche experimentelle Rahmenbedingungen und unterschiedliche Zusammensetzung von VOC-Gemischen bedingte Unsicherheit eines mit Verfahren (a) oder (b) erhaltenen Ergebnisses wird auf bis zu 50% geschätzt. Nach Verfahren (c) erhaltene Ergebnisse lagen meist erheblich über den vorgegebenen Konzentrationen, in den schlechtesten Fällen etwa um den Faktor 4 bis 5.

Es ist verständlich, daß bei derart unterschiedlich zustande kommenden Konzentrationsangaben die Korrelation von TVOC-Werten mit Aussagen über gesundheitliche Beschwerden kein klares Bild ergibt, da solche Werte die VOC-Exposition nur pauschal widerspiegeln. Die Verwendung eines TVOC-Wertes im regulatorischen Sinne ist daher nicht unproblematisch. In den folgenden Abschnitten werden nach einer kurzen Übersicht über die Expositionssituation die über die Wirkungen von VOC-Gemischen vorliegenden Erkenntnisse und die sich daraus ableitende Bewertung dargestellt.

Exposition

Sieht man einmal davon ab, daß manche VOC in nenneswertem Maße auch von außen durch Lüftungsvorgänge in die Innenraumluft gelangen, so gibt es eine Vielzahl von Quellen im Innenraum selbst, die das Auftreten von VOC bedingen. Am wichtigsten sind neben dem Tabakrauch sicher Haushalts- und Hobby- und Bauprodukte sowie die bei ihrer Verarbeitung eingesetzten Materialien und die verschiedenartigsten Einrichtungsgegenstände. Der Natur von flüchtigen Verbindungen entsprechend verringern sich die VOC-Emissionen von neu in einen Raum gebrachten Materialien, Anstrichstoffen oder Einrichtungsgegenständen im Laufe der Zeit.

Mit dem zu beobachtenden Ersatz leichter flüchtiger Lösemittel durch höher siedende Stoffe verlängert sich die Zeitspanne, während welcher mit Emissionen zu rechnen ist. Wie lang die jeweilige Zeitspanne im einzelnen ist, hängt ab vom Charakter der einzelnen Verbindung und den räumlichen Bedingungen, hauptsächlich von der Lüftungsintensität, aber auch von der Raumtemperatur. Aus diesem Grunde kann es für einen bestimmten Raum aus der Erfahrung zwar Hinweise dafür geben, nach welcher Zeit, z.B. nach einer Renovierung, die VOC-Konzentration auf einen vorgegebenen Wert abgesunken ist, nicht aber eine absolut sichere Prognose. Wenn keine erkennbaren besonderen Quellen im Raum oder in der näheren Umgebung einer Wohnung vorhanden sind, übersteigt die Konzentration einzelner VOC nur in seltenen Fällen Werte zwischen 10 und 100 µg/m³. Für viele VOC liegt sie im Mittel sogar unter 10 µg/m³. Die TVOC-Konzentration bewegt sich im Mittel in der Größenordnung von einigen hundert µg/m³. Dies hat sich im Umwelt-Survey 1985/86 für deutsche Wohnungen gezeigt [13, 14] und ist auch durch eine Reihe von Studien im Ausland belegt (vgl. [15]).

In neuen Gebäuden, nach Renovierungs- oder intensiven Reinigungsarbeiten oder nach Einbringen neuer Einrichtungsgegenstände in einen Raum können die Konzentrationen kurzzeitig leicht um den Faktor 10 höher liegen, für einzelne VOC sind sogar noch höhere Konzentrationen möglich. Auch in Räumen, die in der unmittelbaren Nachbarschaft von Gewerbebetrieben liegen, evtl. sogar unmittelbar an die Betriebsräume angrenzen, wie häufig im Falle von Chemischreinigungen und anderen Kleinbetrieben in Mischgebieten, können für bestimmte VOC Konzentrationen im mg/m³-Bereich angetroffen werden [16]. Die Spannweite der in der Praxis auftretenden Konzentrationen läßt sich etwa aus den von Rothweiler et al. [11] veröffentlichten Ergebnissen ermessen: Bei einstündiger Probenahme in drei neuen Gebäuden wurden unter vergleichbaren Bedingungen vor dem Bezug TVOC-Konzentrationen zwischen 10 und 20 mg/m³ gefunden. In einem vierten Gebäude betrug die TVOC-Konzentration acht Wochen nach Einzug der Bewohner etwa 1,5 mg/m³. In zwei weiteren Objekten ergaben Messungen vor einer Renovierung und eine Woche danach TVOC-Konzentrationen von etwa 0,7 mg/m³ bzw. rund 5–7 mg/m³. Die Außenluftkonzentrationen betrugen im Mittel 0,17 mg/m³. Seifert et al. [17] verfolgten die VOC-Konzentrationen in zehn Häusern in Berlin über ein Jahr hinweg. Während dieser Zeit wurden in einem Raum auch die Wände mit Dispersionsfarben gestrichen. Die TVOC-Konzentration, die als Mittelwert über zwei Wochen bestimmt wurde, stieg dabei um einen Faktor von knapp 5, wobei der Hauptbeitrag von C_9- bis C_{11}-Aliphaten geleistet wurde. Bei der Neuverlegung von Teppichboden in einem klimatisierten kanadischen Bürogebäude [18] fiel die TVOC-Konzentration bei einer Luftwechselzahl von 1,5 h^{-1} innerhalb von etwa zehn Tagen von rund 10 mg/m³ auf rund 0,2 mg/m³ ab.

Wirkungen von VOC-Gemischen

Die möglichen Auswirkungen einzelner VOC auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Menschen umfassen ein weites Spektrum, das von sensorischen Wahrnehmungen bereits bei niedrigen Konzentrationen bis hin zu meist erst bei höheren Konzentrationen auftretenden toxischen Langzeiteffekten reicht. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß es sich bei einem Teil der für niedrigere Konzentrationen angegebenen Effekte um Sinneswahrnehmungen oder andere Wirkungen handelt, die sich der Überprüfung im Tierversuch weitgehend oder gar vollständig entziehen.

Kontrollierte Wirkungsstudien

Anfang der 80er Jahre wurden von Mølhave et al. [19] Probanden in großen Versuchskammern unter kontrollierten Bedingungen gegenüber verschiedenen Gesamtkonzentrationen des in Tabelle 2 verzeichneten Gemisches von 22 VOC exponiert. Die Zusammensetzung des VOC-Gemisches war auf der Grundlage von Untersuchungen der Emissionen aus Baumaterialien und der Luft in dänischen Häusern Ende der 70er Jahre gewählt worden. Einschränkend wurde festgelegt, daß das Gemisch aus ethischen Gründen keine kanzerogenen Verbindungen enthalten durfte. Das in Tabelle 2 aufgeführte Gemisch wurde bei den Versuchen in einer Gesamtkonzentration von 25 und 5 mg/m^3 eingesetzt. Zusätzlich wurde eine Versuchsserie mit 0 mg/m^3 durchgeführt. Bei allen Versuchen wurden die Probanden über 2,75 Stunden hinweg exponiert, Temperatur und relative Feuchte wurden auf 23°C bzw. 23% eingestellt. Die Untersuchung war als Doppelblindstudie angelegt. Untersucht wurden 62 Personen (davon etwa zwei Drittel Frauen), die über Beschwerden beim Aufenthalt in Innenräumen geklagt hatten, ohne daß erkennbare medizinische Gründe hierfür vorgelegen hätten (z.B. keine Bronchitis, kein Asthma). Die Probanden hatten ein mittleres Alter von 38 Jahren und waren somatisch und psychiatrisch unauffällig. Sie hatten während der Exposition Fragen über subjektive Wahrnehmungen zu beantworten und wurden einem Leistungs- und Konzentrationstest unterzogen.

Die Versuche von Mølhave et al. [19] wurden in den USA wiederholt, um die Befunde zu überprüfen [20–22]. Dabei wurde mit dem gleichen VOC-Gemisch gearbeitet – allerdings nur bei einer TVOC-Konzentration von 25 mg/m^3 –, und es wurden nur männliche Probanden (n=16; 18–50 Jahre) ohne Neigung zu Beschwerden untersucht. In verschiedenen Versuchsreihen wurden mentale Leistungstests durchgeführt. Ferner wurde das Auftreten verschiedener Symptome abgefragt, wie sie u.a. typisch für das „sick building"-Syndrom (SBS) sind (vgl. [23]).

Gegenüber den Kontrollversuchen änderte sich unter Expositionsbedingungen die Testleistung nicht, die Probanden klagten aber vor allem über stärkere Ermüdung. Kopfschmerzen sowie Augen- und Rachenreizungen nahmen gegen Ende der Expositionsperiode zu. Etwa 75% der Probanden gaben ein Bedürfnis nach stärkerer Lüftung an. Bei dem Studienteil, der sich mit der Erfassung von Reizerscheinungen befaßte [22], wurde auch die Zahl der Neutrophilen in der Nasallavageflüssigkeit untersucht. Für diejenigen der neun Probanden (von 14 insgesamt), die vor der VOC-Exposition keine offensichtlich anderweitig bedingten Entzündungszeichen aufwiesen, d.h. vor Versuchsbeginn eine niedrige Zahl von Neutrophilen in der Nasallavageflüssigkeit hatten, stieg die Neutrophilenzahl unmittelbar nach der Exposition etwa auf das Fünffache, nach 18 h etwa auf das 20fache an.

Die Unterschiede in den Reaktionen von 21 Gesunden und 14 Personen, die unter SBS-Symptomen litten, wurden mit dem gleichen VOC-Gemisch bei einer Gesamtkonzentration von 25 mg/m^3

Tabelle 2
Zusammensetzung des von Mølhave et al. [19] verwendeten VOC-Gemisches

Nr.	Verbindung	Konzentrationsanteil im Gemisch
1	p-Xylol	10
2	n-Butylacetat	10
3	n-Hexan	1
4	n-Nonan	1
5	n-Decan	1
6	1-Decen	1
7	Ethylbenzol	1
8	alpha-Pinen	1
9	1,1-Dichlorethan	1
10	Ethoxyethylacetat	1
11	n-Hexanal	1
12	n-Butanol	1
13	n-Undecan	0,1
14	n-Propylbenzol	0,1
15	1,2,5-Trimethylbenzol	0,1
16	Cyclohexan	0,1
17	2-Butanon	0,1
18	3-Methyl-2-butanon	0,1
19	5-Methyl-2-pentanon	0,1
20	n-Pentanal	0,1
21	Isopropanol	0,1
22	1-Octen	0,01

untersucht [24]. Beide Gruppen gaben im Vergleich zu der Situation bei reiner Luft Geruchswahrnehmungen, den Eindruck schlechter Luftqualität und verstärkt Schleimhautreizungen an Auge, Rachen und Nase an. Bei den an SBS-Symptomen leidenden Probanden waren die Effekte stärker ausgeprägt. In dieser Gruppe führte die Exposition auch zu einer Reduzierung der Lungenfunktionswerte. Beide Gruppen wiesen eine Erhöhung der polymorphkernigen Leukozyten in der Tränenflüssigkeit, nicht aber im Nasensekret, auf. In weiteren Versuchen – ebenfalls mit dem Gemisch der 22 VOC – untersuchten Kjærgaard et al. [25] die Reaktion von 18 Patienten mit Heuschnupfen und 18 Kontrollen bei 20 mg/m^3 und einer Expositionsdauer von fünf Stunden. Die Heuschnupfen-Probanden berichteten über stärkere Effekte (mehr Reizwirkungen, mehr Kopfschmerzen, usw.). Objektiv konnten durch Messungen u.a. verstärkte Effekte am Auge festgestellt werden.

Mølhave et al. [26] verwendeten das gleiche VOC-Gemisch mit dem Ziel, eine Beziehung zwischen Expositionskonzentration und beobachteter Wirkung zu ermitteln. Untersucht wurden 25 gesunde Probanden, die sich etwa gleichmäßig auf vier Altersgruppen zwischen 16 und 65 Jahren verteilten, mit je etwa der Hälfte Männer und Frauen bzw. Raucher und Nichtraucher. Die experimentell eingestellten Konzentrationen betrugen 0, 1, 3, 8 und 25 mg/m^3, exponiert wurde über 50 Minuten.

Geruchswahrnehmungen traten – offensichtlich als Folge von Adsorptions- und Desorptionseffekten an den Kammerwänden – auch bei den Nulluftexperimenten auf, jedoch wurde ab einer Konzentration von 3 mg/m^3 eine deutliche Zunahme beobachtet. Dies erklärt sich wahrscheinlich durch die unterhalb von 3 mg/m^3 liegenden Geruchsschwellen von p-Xylol und n-Butylacetat, die zusammen rund zwei Drittel des Gemisches ausmachten. Ab 8 mg/m^3 wurde der Geruch als unangenehm empfunden und verstärkte Lüftung verlangt. Schleimhautreizungen, vor allem an Auge und Nase, traten ebenfalls ab 8 mg/m^3 signifikant häufiger gegenüber dem Nulluftexperiment auf.

Bei Felduntersuchungen beobachtete Wirkungen

Anders als dies beispielsweise für NO_2 der Fall ist, wurden bislang kaum epidemiologische Studien ***allein*** zur Erfassung der Wirkung von VOC durchgeführt. Der Anlaß für die meisten Studien, bei denen dann ***auch*** VOC gemessen wurden, war vielmehr der Wunsch nach Aufklärung von SBS-Beschwerden, deren Genese lange Zeit zu einem erheblichen Maße auf die Gegenwart von chemischen Innenraumluftverunreinigungen, vor allem von VOC, zurückgeführt wurde. Leider ist aber aus den Ergebnissen der inzwischen in recht großer Zahl vorliegenden SBS-Studien, bei denen neben Wirkungsparametern oder bestimmten Beschwerdebildern auch VOC erfaßt wurden, derzeit keine klare Aussage über die tatsächliche Wirkung von VOC-Gemischen, charakterisiert durch die TVOC-Konzentration, ableitbar.

Während in einigen Studien positive Zusammenhänge zwischen Symptomen und TVOC-Konzentrationen festgestellt wurden [27–30], konnten solche Zusammenhänge in anderen Studien [31–33] nicht gefunden werden. In einigen Untersuchungen wurde sogar eine Verringerung der Symptomhäufigkeit mit zunehmender TVOC-Konzentration beobachtet [34–37].

Wie bereits oben angedeutet, ist es unklar, ob (und ggf. in welchem Umfang) die Widersprüchlichkeit dieser Ergebnisse mit der unterschiedlichen Art der Ermittlung der TVOC-Konzentration in den verschiedenen Studien bzw. mit der jeweiligen Zusammensetzung des VOC-Gemisches zu erklären ist. Es gibt jedoch gute Gründe für die Annahme, daß für die überwiegende Zahl der in der Praxis vorkommenden VOC-Gemische die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Beschwerden mit steigender TVOC-Konzentration zunimmt. Ebenso dürfte anzunehmen sein, daß die Effekte von Substanzgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung selbst bei gleicher TVOC-Konzentration unterschiedlich stark sind. Allerdings hat sich beim Vergleich verschiedener größerer Studien über das Vorkommen von VOC in der Innenraumluft gezeigt, daß sogar zwischen verschiedenen Ländern im Mittel eine recht große Ähnlichkeit im VOC-Grundmuster besteht [9].

Bewertung

Bei der Entwicklung des Basisschemas zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft [2] war ausdrücklich betont worden, daß das Schema primär für die gesundheitliche Bewertung von Einzelsubstanzen entwickelt wurde. In der Tat basieren die aus der Toxikologie verfügbaren Erkenntnisse in den meisten Fällen auf Einzelstoffbetrachtungen, da nur selten Wissen über Wechsel- und Kombinationswirkungen von Substanzen verfügbar ist. Wenn überhaupt konkrete Kenntnisse hierzu vorliegen, dann beschränken sie sich auf Gemische von zwei oder drei Stoffen. Üblicherweise kann bei Stoffen einer gleichen Verbindungsklasse eine Ähnlichkeit der Wirkung angenommen und deshalb in der Regel von einer additiven Wirkung ausgegangen werden. Bei diesem Ansatz soll dann in Analogie zu dem für den Arbeitsplatzbereich in der TRGS 403 [38] angegebenen Verfahren die Summe der Quotienten aus aktueller Konzentration des Einzelstoffes und dem für ihn gültigen Richtwert den Wert 1 nicht überschreiten [2]. In der TRGS 403 wird dazu ausgeführt: „Grenzwerte für Stoffgemische in der Luft am Arbeitsplatz lassen sich derzeit in der Regel wissenschaftlich nicht begründen". Da aber für die zu treffenden sicherheitstechnischen Maßnahmen eine Orientierungshilfe benötigt werde, „bedarf es eines pragmatischen und allgemein anwendbaren Bewertungskonzeptes".

Seit langem wird immer wieder die Untersuchung von synergistischen Effekten gefordert, jedoch ist bekannt, daß hier wegen der Vielzahl der möglichen Stoffkombinationen grundsätzliche Probleme bestehen, so daß über das Zusammenwirken von mehreren (geschweige denn von einer größeren Zahl von) Luftverunreinigungen nur sehr geringe Kenntnisse vorliegen. Die im Kapitel „Exposition" dargestellten Untersuchungen geben aber Hinweise darauf, daß besonders im Innenraumbereich die gleichzeitige Gegenwart verschiede-

Tabelle 3
Anteile einzelner chemischer Klassen an einer TVOC-Konzentration von 0,3 mg/m³, nach Seifert [43] (Erläuterungen s. Text)

Verbindungsklasse	Anteilige Konzentration (mg/m³)
Alkane	0,1
Aromaten	0,05
Terpene	0,03
Chlorkohlenwasserstoffe	0,03
Ester	0,02
Aldehyde und Ketone (außer Formaldehyd)	0,02
Andere	0,05

ner Luftverunreinigungen eine der Ursachen für das Auftreten von akuten Beschwerden sein kann. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß neuere Forschungsergebnisse [39, 40] darauf hindeuten, daß unter bestimmten Bedingungen chemische Reaktionen in der Innenraumluft ablaufen können, die zur Bildung bislang routinemäßig nur schwer oder gar nicht erfaßbarer, möglicherweise wirkungsmäßig aber relevanter Komponenten führen können. Wenn auch eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Gesamtkonzentration an VOC und gesundheitlichen Beschwerden bislang nicht nachgewiesen werden konnte, so ist doch anzunehmen, daß mit steigender TVOC-Konzentration die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Beschwerden zunimmt [1].

Bestehende Regelungen und Empfehlungen

Für den Bereich des Arbeitsplatzes hat die DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe („MAK-Kommission") keine Werte für Gemische definiert, da der MAK-Wert „in der Regel für die Exposition des reinen Stoffes" gilt und „nicht ohne weiteres für einen Bestandteil eines Gemisches in der Luft am Arbeitsplatz ... anwendbar (ist) ... MAK-Werte für Gemische mehrerer Arbeitsstoffe können wegen der in der Regel sehr unterschiedlichen Wirkungskriterien der einzelnen Komponenten mit einfachen Rechenansätzen nicht befriedigend ermittelt werden; sie können z.Z. nur durch spezielle, d.h. auf die betreffenden Stoffe abgestellte Erwägungen oder Untersuchungen abgeschätzt bzw. angesetzt werden." [41]. Trotz dieser Feststellung wurde – um eine Bewertung von Arbeitsplätzen zu ermöglichen, an denen Personen komplexen Stoffgemischen ausgesetzt sind – in der TRGS 403 [38] ein Verfahren zur Bewertung von Stoffgemischen angegeben, das bereits im vorletzten Absatz kurz angesprochen wurde. In der TRGS 901 [42] findet sich u.a. ein speziell auf die Bewertung von Kohlenwasserstoffdämpfen in der Luft am Arbeitsplatz ausgerichtetes Verfahren, bei dem – anders als dies nach TRGS 403 geschieht – auch Einzelstoffe ohne MAK-Wert berücksichtigt werden.

Speziell für die Innenraumluft wurde von Seifert [43] ein TVOC-Wert von 300 µg/m³ (entsprechend 0,3 mg/m³) vorgeschlagen, ***der nicht mit toxikologischen Erkenntnissen begründet wurde.*** Dieser Wert, der in der Praxis in oft unkritischer Weise für Bewertungszwecke herangezogen wird, wurde abgeleitet aus den im Umwelt-Survey 1985/86 für VOC in etwa 500 westdeutschen Wohnräumen gefundenen durchschnittlichen Konzentrationen [13, 14] und wurde zusammengesetzt aus den Beiträgen verschiedener Untergruppen von VOC (vgl. Tabelle 3). Als Randbedingung wurde angegeben, daß keine einzelne Verbindung in einer Klasse, also z.B. Toluol bei den Aromaten, Limonen bei den Terpenen oder Butylacetat bei den Estern, mehr als die Hälfte der ihrer jeweiligen Klasse zugewiesenen Konzentration bzw. 10% der TVOC-Konzentration überschreiten sollte. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß sich das VOC-Spektrum in der Innenraumluft zwischenzeitlich durch das Auftreten früher nicht beobachteter Verbindungen (z.B. Glykolether und Aldehyde) und die deutliche Verringerung der Konzentrationen einiger Verbindungen (z.B. Halogenkohlenwasserstoffe) so verändert hat, daß die in Tabelle 3 angegebenen anteiligen Konzentrationen bei der heutigen Situation nicht mehr herangezogen werden sollten. Der von Seifert [43] angegebene TVOC-Wert wurde weniger zur direkten gesundheitlichen Bewertung einer angetroffenen Situation, sondern vielmehr als Zielgröße konzipiert. Seine wesentliche Bedeutung liegt darin, daß durch ihn die durchschnittliche

Tabelle 4
Vorläufige „Konzentrations-Wirkungs-Beziehung" für Beeinträchtigungen durch Exposition gegenüber VOC; nach [44]

TVOC-Konzentration (mg/m³)	Wirkung
<0,20	• Keine Reizung oder Beeinträchtigung des Wohlbefindens
0,20–3,0	• Reizung oder Beeinträchtigung des Wohlbefindens möglich, wenn Wechselwirkung mit anderen Expositionsparametern gegeben ist
3,0–25	• Exposition führt zu einer Wirkung, Kopfschmerzen möglich, wenn Wechselwirkung mit anderen Expositionsparametern gegeben ist
>25	• Kopfschmerzen. Weitere neurotoxische Wirkungen außer Kopfschmerzen möglich

(und offensichtlich erreichbare) TVOC-Konzentration definiert wird, deren Überschreitung einen Hinweis auf das Vorhandensein zusätzlicher Quellen im Innenraum gibt. Er eignet sich damit als Orientierungsmarke für andere Regelungsbereiche, so z.B. für die Begrenzung von Emissionen aus Bauprodukten.

Aus der Einschätzung der vorhandenen Informationen, die vor allem aus den Ergebnissen der bereits im Abschnitt „Kontrollierte Wirkungsstudien" erwähnten Arbeiten stammen, wurde von Mølhave [44] eine „Konzentrations-Wirkungs-Beziehung" für Beeinträchtigungen durch VOC in der Innenraumluft aufgestellt, die in Tabelle 4 wiedergegeben ist. Sie beruht hauptsächlich auf der Betrachtung von Reizwirkungen und Geruchswahrnehmungen.

Bewertung von TVOC-Konzentrationen

Aus kontrollierten Wirkungsstudien mit VOC-Gemischen definierter Zusammensetzung und Gesamtkonzentrationen im Bereich von mehreren Milligramm pro Kubikmeter und darüber kann geschlossen werden, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Reizwirkungen und Geruchswahrnehmungen mit steigender Gesamtkonzentration des Gemisches, ausgedrückt als TVOC-Konzentration, zunimmt. Wegen der Variabilität der Zusammensetzung des VOC-Spektrums und der daraus resultierenden Vielfalt möglicher Wirkungsendpunkte lassen sich keine abgesicherten Dosis-Wirkungs-Beziehungen angeben. TVOC-Konzentrationen eignen sich daher nicht als alleiniges Kriterium für eine gesundheitliche Bewertung, sondern sind vielmehr als Indikator für die Gesamtsituation und die eventuelle Notwendigkeit gezielter Einzelstoffbetrachtungen anzusehen. Zur Beurteilung der Innenraumluftqualität hinsichtlich der vorhandenen VOC, vor allem im Hinblick auf die Vermeidung von Reiz- und Geruchswahrnehmungen, sollen die folgenden Aspekte zugrunde gelegt werden.

Angesichts der in Laborexperimenten [26] bei bestimmten VOC-Gemischen ab 8 mg/m^3 beobachteten Reizungen an Auge und Nase (vgl. Abschnitt „Kontrollierte Wirkungsstudien") sowie der ab 25 mg/m^3 zusätzlich möglichen Entzündungsreaktionen und Einschränkungen der Lungenfunktion ist ein Aufenthalt in Räumen mit TVOC-Konzentrationen zwischen 10 und 25 mg/m^3 allenfalls vorübergehend täglich zumutbar. Derartige Konzentrationen können im Falle von Renovierungen vorkommen. Wenn sich eine Nutzung der Räume in dieser Zeit nicht vermeiden läßt, muß durch intensive Lüftung dafür gesorgt werden, daß die Konzentrationen während und nach Abschluß der Arbeiten herabgesetzt werden. Erstrebenswert ist es aber in jedem Fall, den Zeitpunkt der Renovierung so zu wählen, daß eine genügend lange Zeitspanne zwischen den Arbeiten und dem Wiederbezug verstreichen kann. Wegen der unterschiedlichen Randbedingungen in den verschiedenen Räumen läßt sich für die hierfür notwendige Zeit kein verbindlicher Wert angeben, jedoch kann nach vorliegenden Erfahrungen damit gerechnet werden, daß z.B. bei Malerarbeiten, ausreichende Lüftung vorausgesetzt, eine Zeitspanne von ein bis zwei Wochen ausreicht.

In Räumen, die für einen längerfristigen Aufenthalt bestimmt sind, sollte auf Dauer ein TVOC-Wert im Bereich von 1 bis 3 mg/m^3 nicht überschritten werden. Erfahrungsgemäß ist davon auszugehen, daß derartige TVOC-Konzentrationen durch eine beschränkte Zahl von chemischen Stoffen oder Stoffklassen bedingt sind. Daher ist das Überschreiten dieses Bereiches als Hinweis dafür aufzufassen, daß eine Einzelstoffbetrachtung durchgeführt werden sollte. Ziel sollte es sein, in Innenräumen im langzeitigen Mittel eine TVOC-Konzentration von 0,2 bis 0,3 mg/m^3 zu erreichen bzw. nach Möglichkeit sogar zu unterschreiten (dabei ist auch zu bedenken, daß die beim Lüften einströmende Außenluft eine mehr oder weniger hohe Grundbelastung aufweist, die durch Entfernen von Quellen im Innenraum nicht beeinflußbar ist). Angesichts einer für VOC-Gemische nicht stringent belegbaren Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung (vgl. Tabelle 4) kann dieser Bereich als hygienischer Vorsorgebereich verstanden werden. Das unter Beachtung der Verhältnismäßigkeit zu fordernde Minimierungsgebot für kanzerogene Stoffe bleibt davon jedoch unberührt.

Die Angabe von Konzentrationsbereichen trägt nicht nur den begrenzten Erkenntnissen über die Wirkungen von VOC-Gemischen Rechnung, sondern berücksichtigt auch analytisch bedingte Unsicherheiten und die Schwankungen, die durch die Probenahme bedingt sind[1]. Es ist daher keinesfalls sinnvoll, die Ergebnisse der Ermittlung von TVOC-Konzentrationen starr mit den oben angegebenen TVOC-Wertebereichen zu vergleichen, insbesondere den Zielwert streng als Sanierungsleitwert zu verwenden, da die Höhe der gemessenen TVOC-Konzentration nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen VOC-Exposition und geäußerten Beschwerden ermöglicht. Je höher die TVOC-Konzentration, desto höher ist diese Wahrscheinlichkeit und desto wichtiger ist es, die Art und Konzentration von Einzelverbindungen zu ermitteln, um so ein aus Einzelverbindungen möglicherweise resultierendes Gefährdungspotential abschätzen zu können. Kenntnisse über Einzelverbindungen und eventuell sogar über Substanzprofile sind auch wichtig, um Quellen identifizieren und gegebenenfalls beseitigen zu können.

Um die Anbindung der Werte an dieselbe analytische Vorgehensweise zu erreichen und damit eine möglichst weitgehende Vereinheitlichung bei der Ermittlung von TVOC-Konzentrationen zu erzielen, sollte nach der im Anhang angegebenen Methode verfahren werden.

Danksagung

Ich danke den Mitgliedern der ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AOLG für konstruktive Hinweise und Diskussionen.

[1] Informationen über eine geeignete Probenahmestrategie bei Innenraumluftuntersuchungen sind den verschiedenen Blättern der VDI-Richtlinienreihe 4300 zu entnehmen [45]

Literatur

1. European Collaborative Action (ECA) (1997) **„Indoor Air Quality and its Impact on Man": Total Volatile Organic Compounds (TVOC) in Indoor Air Quality Investigations.** Report No. 19 (EUR 17675 EN), EC Joint Research Centre, Ispra
2. Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der AGLMB (1996) **Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema.** Bundesgesundhbl 39: 422–426
3. Sagunski H (1996) **Richtwerte für die Innenraumluft: Toluol.** Bundesgesundhbl 39: 416–421
4. Witten J, Sagunski H, Wildeboer B (1997) **Richtwerte für die Innenraumluft: Dichlormethan.** Bundesgesundhbl 40: 278–284
5. Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der AGLMB (1997) **Richtwerte für die Innenraumluft: Pentachlorphenol.** Bundesgesundhbl 40: 234–236
6. Englert N (1997) **Richtwerte für die Innenraumluft: Kohlenmonoxid.** Bundesgesundhbl 40: 425–428
7. Englert N (1998) **Richtwerte für die Innenraumluft: Stickstoffdioxid.** Bundesgesundhbl 41: 9–12
8. Sagunski H (1998) **Richtwerte für die Innenraumluft: Styrol.** Bundesgesundhbl 41: 392–398
9. Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1998) **Indoor air quality: organic pollutants.** EURO Reports and Studies No. 111, Copenhagen
10. Mølhave L, Nielsen GD (1992) **Interpretation and limitations of the concept „Total Volatile Organic Compounds" (TVOC) as an indicator of human responses to exposures of volatile organic compounds (VOC) in indoor air.** Indoor Air 2: 65–77
11. Rothweiler H, Wäger P, Schlatter C (1990) **Volatile organic compounds and very volatile organic compounds in new and freshly renovated buildings.** Proc. INDOOR AIR '90, Toronto, 29 July–3 Aug. 1990, vol 2, pp 747–752
12. Hodgson AT (1995) **A review and a limited comparison of methods for measuring total volatile organic compounds in indoor air.** Indoor Air 5: 247–257
13. Krause C, Chutsch M, Henke M, Huber M, Kliem C, Leiske M, Mailahn W, Schulz C, Schwarz E, Seifert B, Ullrich D (1991) **Umwelt-Survey. Band IIIc. Wohn-Innenraum: Raumluft.** WaBoLu-Hefte 4/1991, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Berlin
14. Bundesgesundheitsamt (1993) **Bewertung der Luftqualität in Innenräumen.** Bundesgesundhbl 36: 117–118
15. Maroni M, Seifert B, Lindvall T (eds) (1995) **Indoor Air Quality. A comprehensive reference book.** Elsevier, Amsterdam Lausanne New York, 1049 pp, ISBN 0-444-81642-9
16. Sagunski H (1996) **Komplexe Umwelteinwirkungen. Teil 7: Kleingewerbe und industrielle Anlagen.** In: Beyer A, Eis D (Hrsg) Praktische Umweltmedizin. Sektion 09: Umweltbelastungen und ihre Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. Springer Loseblatt Systeme, Springer, Berlin, 1996
17. Seifert B, Mailahn W, Schulz C, Ullrich D (1989) **Seasonal variation of concentrations of volatile organic compounds in selected German homes.** Environ Internat 15: 397–408
18. Kerr G (1992) **Chemical emissions during recarpeting of a Canadian office building.** Proc. 5th Intern. J. Cartier Conf., Montreal, 7–9 Oct. 1992, pp 147–156
19. Mølhave L, Bach B, Pedersen OF (1986) **Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds.** Environ Internat 12: 167–175
20. Otto DA, Hudnell HK, House DE, Mølhave L, Counts W (1992) **Exposure of humans to a volatile organic mixture. I. Behavioral assessment.** Arch Environ Health 47: 23–30
21. Hudnell HK, Otto DA, House DE, Mølhave L (1992) **Exposure of humans to a volatile organic mixture. II. Sensory.** Arch Environ Health 47: 31–38
22. Koren HS, Graham DE, Devlin RB (1992) **Exposure of humans to a volatile organic mixture. III. Inflammatory response.** Arch Environ Health 47: 39–44
23. Seifert B (1991) **Das „sick building"-Syndrom.** Öff Gesundheitswesen 53: 376–382
24. Kjærgaard SK, Mølhave L, Pedersen OF (1991) **Human reactions to a mixture of indoor air volatile organic compounds.** Atmos Environ 25A: 1417–1426
25. Kjærgaard SK, Rasmussen TR, Mølhave L, Pedersen OF (1995) **An experimental comparison of indoor air VOC effects on hayfever- and healthy subjects.** Proc. Healthy Buildings '95, Milan, 10–14 Sept. 1995, vol 1, pp 567–572
26. Mølhave L, Grønkjær Jensen J, Larsen S (1991) **Subjective reactions to volatile organic compounds as air pollutants.** Atmos Environ 25A: 1283–1293
27. Berglund B, Johannsson I, Lindvall T, Lundin L (1989) **Air quality and symptoms in a sick building with return air ventilation system.** In: Kulic E, et al. (eds) Proc. Clima 2000, vol 3, 13–18, Amersfort/The Netherlands: REHVA
28. Norbäck D, Torgén M, Edling C (1990) **Volatile organic compounds, respirable dust, and personal factors related to prevalence and incidence of sick building syndrome in primary schools.** Brit J Ind Med 47: 733–741
29. Hodgson MJ, Frohliger J, Permar E, Tidwell C, Traven ND, Olenchock SA, Karpf M (1991) **Symptoms and microenvironmental measures in non-problem buildings.** J Occup Med 33: 527–533
30. Hodgson MJ, Muldoon S, Collopy P, Olesen B (1992) **Sick building symptoms, work stress, and environmental measures.** Proc. IAQ '92 47–56, Atlanta, Ga., USA: ASHRAE
31. Skov P, Valbjørn O, DISG (1990) **The Danish Town Hall Study. A one-year follow-up.** In: Walkinshaw DS (ed) Proc. INDOOR AIR '90, 5th Internat. Conf. Indoor Air Quality and Climate, 29 July–3 August 1990, Toronto, vol 1, pp 787–791
32. Nagda N, Koontz MD, Albrecht RJ (1991) **Effect of ventilation rate in a healthy building.** Proc. IAQ '91, 101–107, Atlanta, Ga., USA: ASHRAE
33. De Bortoli M, Knöppel H, Peil A, Pecchio E, Schlitt H, De Wilde H (1990) **Investigation on the contribution of volatile organic compounds to air quality complaints in office buildings of the European Parliament.** In: Walkinshaw DS (ed) Proc. INDOOR AIR '90, 5th Internat. Conf. Indoor Air Quality and Climate, 29 July–3 August 1990, Toronto, vol 2, pp 695–700
34. Sverdrup C, Andersson K, Andersson S (1990) **A comparative study of indoor climate and human health in 74 day care centers in Malmö, Sweden.** In: Walkinshaw DS (ed) Proc. INDOOR AIR '90, 5th Internat. Conf. Indoor Air Quality and Climate, 29 July–3 August 1990, Toronto, vol 1, pp 651–655
35. Nelson CJ, Clayton CA, Wallace LA, Highsmith VR, Kollander M, Bascom R, Leaderer BP (1991) **Relationships of employees' self-reported health symptoms with direct indoor air quality measurements.** Proc. IAQ '91, 22–32, Atlanta, Ga., USA: ASHRAE
36. Stridh G, Fredriksson R, Jansson L, Robertson S, Viklund L (1993) **Levels of volatile organic compounds (VOC) and formaldehyde in the Swedish housing stock.** Proc. INDOOR AIR '93, 6th Internat. Conf. Indoor Air Quality and Climate, 4–8 July 1993, Helsinki, vol 2, pp 159–163
37. Sundell J, Andersson B, Andersson K, Lindvall T (1993) **Volatile organic compounds in ventilating air in buildings at different sampling points in the building and their relationship with the prevalence of occupant symptoms.** Indoor Air 3: 82–93
38. Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung (1989) **TRGS 403 – Bewertung von Stoffgemischen in der Luft am Arbeitsplatz.** BArbBl. 10/1989, S 71–72
39. Weschler CJ, Shields HC (1997) **Potential reactions among indoor pollutants.** Atmos Environ 31: 3487–3495
40. Weschler CJ, Shields HC (1997) **Measurements of the Hdroxyl Radical in a Manipulated but Realistic Indoor Environment.** Environ Sci Technol 31: 3719–3722
41. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) **MAK- und BAT-Werte-Liste 1998.** Mitt. 34 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley, Weinheim
42. Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (1997) **TRGS 901 – Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz, Teil II Nr. 72 Luftgrenzwerte für komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische, Teil 2 Luftgrenzwerte für Kohlenwasserstoff-Gemische (in der Regel Verwendung als Lösemittel).** BArbBl. 4/1997, S 45–47
43. Seifert B (1990) **Regulating indoor air.** Proc. INDOOR AIR '90, Toronto, 29 July–3 Aug. 1990, vol 5, pp 35–49
44. Mølhave L (1991) **Volatile Organic Compounds, Indoor Air Quality and Health.** Indoor Air 1: 357–376
45. Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN **VDI-Richtlinie 4300 – Messen von Innenraumluftverunreinigungen,** Blatt 1: Allgemeine Aspekte der Meßstrategie (Dez. 1995); Blatt 2: Meßstrategie für polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), polychlorierte Dibenzo-p-dioxine (PCDD), polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) und polychlorierte Biphenyle (PCB) (Dez. 1997); Blatt 3: Meßstrategie für Formaldehyd (Dez. 1997); Blatt 4: Meßstrategie für Pentachlorphenol (PCP) und γ-Hexachlorcyclohexan (Lindan) in der Innenraumluft (Aug. 1997); Blatt 5: Meßstrategie für Stickstoffdioxid (NO_2) (Entwurf April 1998); Blatt 6: Meßstrategie für flüchtige organische Verbindungen (VOC) (in Vorb.)

Anhang

Vorgehensweise zur gaschromatographischen Ermittlung von TVOC-Konzentrationen

Die Ergebnisse einer mit gaschromatographischer Trennung der VOC durchgeführten Messung werden am vollständigsten in Form der Konzentrationen der einzelnen Verbindungen angegeben. Da davon auszugehen ist, daß nicht alle der im Chromatogramm getrennten Verbindungen identifiziert und quantifiziert werden können, soll die TVOC-Konzentration wie folgt ermittelt werden (vgl. [1]):

- Arbeit mit Tenax TA als Adsorptionsmittel und thermischer Desorption.
- Zur Trennung wird eine desaktivierte unpolare Säule benutzt, mit der für Toluol und 2-Butoxyethanol eine Nachweisgrenze von 0,5 bzw. 2,5 µg/m³ erreicht wird.
- Es werden die im Chromatogramm zwischen n-Hexan und n-Hexadecan auftretenden Verbindungen betrachtet.
- Unter Verwendung der jeweiligen Responsefaktoren werden mind. die in Tabelle 5 angegebenen VOC quantifiziert. Falls die Verbindungen mit den 10 höchsten Peaks im Gaschromatogramm sich nicht darunter befinden, so sind diese ebenfalls zu quantifizieren. Es wird die Summe der **id**entifizierten Verbindungen berechnet (S_{id}) und in mg/m³ angegeben.
- Durch den Ansprechfaktors für Toluol wird die als S_{un} (mg/m³) bezeichnete Konzentration der nicht individuell identifizierten („**un**identified") VOC ermittelt.
- Die Summe $S_{id}+S_{un}$ wird als TVOC-Konzentration angegeben.
- Damit die Angabe einer TVOC-Konzentration sinnvoll ist, soll S_{id} zwei Drittel der Summe $S_{id}+S_{un}$ ausmachen. Diese Bedingung kann entfallen, wenn die Summe unter 1 mg/m³ liegt.

Es sei ergänzend darauf verwiesen, daß in einem solchermaßen ermittelten TVOC-Konzentrationswert nicht alle in der Raumluft befindlichen VOC erfaßt sind. Insbesondere niedermolekulare Aldehyde, Amine und stark polare VOC sind mit den zur Zeit für die gaschromatographische Bestimmung von VOC in Luft üblichen Verfahren nur bedingt analysierbar und müssen unter Verwendung geeigneter Verfahren gesondert bestimmt werden.

Hinweis

Zur schnellen Messung von VOC-Konzentration werden in der Praxis auch Geräte eingesetzt, die ohne eine gaschromatographische Trennung der einzelnen Verbindungen arbeiten. Dabei werden neben den VOC teilweise auch die in der Raumluft vorhandenen VVOC und SVOC erfaßt. Derartige Geräte arbeiten mit verschiedenen Detektoren, z.B. mit einem Flammenionisationsdetektor (FID), einem Photoionisationsdetektor (PID) oder einem photoakustischen Sensor (PAS). Obwohl die einzelnen Verbindungen ein teilweise extrem unterschiedliches Ansprechverhalten im Detektor zeigen, wird im allgemeinen nur mit einer Verbindung kalibriert. Die von Hodgson [12] mitgeteilten Versuchsergebnisse zeigen, daß die mit einem solchen Gerät erhaltenen Meßwerte deutlich von den mit klassischen Trennverfahren erhaltenen abweichen können. So ergaben sich z.B. bei Verwendung eines PAS als Detektor Unterschiede um Faktoren bis zu 4–5, wobei die höheren Werte mit dem PAS gemessen wurden.

Aus diesem Grunde sollten solche Geräte nicht für die Ermittlung von TVOC-Konzentrationen eingesetzt werden, wenn diese anschließend mit dem TVOC-Wert verglichen werden sollen. Die mit den Geräten erhaltenen Ergebnisse können nur im Sinne einer groben Übersichtsanalyse verwendet werden und sollten zur Vermeidung von Fehlinterpretationen entsprechend gekennzeichnet sein, so z.B. als TVOC-FID, TVOCPID oder TVOCPAS, und nur in Verbindung mit der Art der Kalibrierung des Gerätes angegeben werden.

Tabelle 5
Liste der zur Ermittlung der TVOC-Konzentration mindestens einzeln zu quantifizierenden Verbindungen

Verbindungsklasse	Einzeln zu quantifizierende Verbindungen
Aromatische Kohlenwasserstoffe	Benzol, Toluol, Ethylbenzol, m/p-Xylol, o-Xylol, n-Propylbenzol, 1,2,4-Trimethyl-benzol, 1,3,5-Trimethylbenzol, 2-Ethyltoluol, Styrol, Naphthalin, 4-Phenylcyclohexen
Aliphatische Kohlenwasserstoffe	n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, 2-Methylpentan, 3-Methylpentan, 1-Octen, 1-Decen
Cycloalkane	Methylcyclopentan, Cyclohexan, Methylcyclohexan
Terpene	3-Caren, alpha-Pinen, beta-Pinen, Limonen
Alkohole	2-Propanol, 1-Butanol, 2-Ethyl-1-hexanol
Glykole/Glykolether	2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol, 1-Methoxy-2-propanol, 2-Butoxyethoxyethanol
Aldehyde	Butanal, Pentanal, Hexanal, Nonanal, Benzaldehyd
Ketone	Methylethylketon, Methylisobutylketon, Cyclohexanon, Acetophenon
Chlorkohlenwasserstoffe	Trichlorethen, Tetrachlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,4-Dichlorobenzol
Ester	Ethylacetat, Butylacetat, Isopropylacetat, 2-Ethoxyethylacetat, TXIB (Texanolisobutyrat)
Säuren	Hexansäure
Andere	2-Pentylfuran, Tetrahydrofuran

42. Jahrgang • März 3 • 1999

Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz Bundesgesundheitsblatt

Bekanntmachungen

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes 280

Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach §35 LMBG – 12. Mitteilung 281

Deutsche Koordimierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) 282

Bekanntmachungen des Robert Koch-Instituts

Keratoconjunktivitis epidemica – Erkennung und Verhütung 284

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 280–286 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachungen des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes

198. Mitteilung; Stand: 1. Oktober 1998

Durch diese Mitteilung wird die Empfehlung XXV „Hartparaffine, mikrokristalline Wachse und deren Mischungen mit Wachsen, Harzen und Kunststoffen" um einen Abschnitt über „Paraffine und mikrokristalline Wachse sowie Bienenwachs zur Herstellung von nicht zum Verzehr bestimmten Käseüberzügen" ergänzt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß sich der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuß der Europäischen Kommission mit der Frage der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von mineralischen und synthetischen Kohlenwasserstoffen befaßt hat, die als Lebensmittelzusatzstoffe oder als Bestandteile von Lebensmittelverpackungsmaterialen Verwendung finden. Für eine abschließende Bewertung sind jedoch für bestimmte Produkte zusätzliche Untersuchungen gefordert worden. Es ist vorgesehen, die Empfehlung XXV „Hartparaffine, mikrokristalline Wachse und deren Mischungen mit Wachsen, Harzen und Kunststoffen" grundsätzlich zu überarbeiten, sobald die Bewertung abgeschlossen ist.

Empfehlung XXV „Hartparaffine, mikrokristalline Wachse und deren Mischungen mit Wachsen, Harzen und Kunststoffen"

Die Empfehlung XXV, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 1998; 41: 360–362], wird wie folgt geändert und ergänzt: Die Empfehlung wird in zwei Kapitel gegliedert, dabei erhalten die bisherigen Festlegungen die Überschrift:

„Teil I. Hartparaffine, mikrokristalline Wachse und deren Mischungen mit Wachsen, Harzen und Kunststoffen zur Herstellung von Imprägnierungen, Beschichtungen und Haftklebern für Lebensmittelverpackungen und anderen Bedarfsgegenständen i.S. von § 5 Abs. 1 Nr. 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes". Es wird das folgende Kapitel hinzugefügt: „Teil II. Paraffine und mikrokristalline Wachse sowie Bienenwachs zur Herstellung von nicht zum Verzehr bestimmten Käseüberzügen".

Bei Einhaltung der nachstehenden Empfehlung kann davon ausgegangen werden, daß der beim Herstellen, Behandeln und Inverkehrbringen von Käseüberzügen aus Paraffinen und mikrokristallinen Wachsen sowie Bienenwachs bestehenden Sorgfaltspflicht entsprochen worden ist.

Es wird hiermit empfohlen, bei der Herstellung nur folgende Stoffe zu verwenden:

A. Ausgangsstoffe

1. Hartparaffine natürlicher Herkunft gem. Abschnitt I.A Für die Verwendung in Käseüberzügen darf die nach DIN 51 562 gemessene kinematische Viskosität bei 100°C 2,5 $mm^2 s^{-1}$ nicht unterschreiten.
2. Mikrokristalline Wachse gem. Abschnitt I.B
3. Synthetische Hartparaffine gem. Abschnitt I.C
4. Bienenwachs**

Die unter 1. bis 4. genannten Komponenten können miteinander vermischt werden.

B. Zusatzstoffe für die unter A.1.–3. genannten Stoffe:

1. Polyethylen, soweit es der Empfehlung III entspricht, bis zu 10%[7)]
2. niedermolekulare Polyolefine[9)], bis zu 10%
3. Polyisobutylen bis zu 10% oder Isobutylen-Isopren-Mischpolymerisate bis zu 3%, soweit sie der Empfehlung XX[11)] entsprechen

* 197. Mitteilung
**Reinheit gem. Arzneibuch

4. Mischpolymerisate aus Ethylen, Vinylestern und Estern ungesättigter aliphatischer Säuren, soweit sie der Empfehlung XXXV[13)] entsprechen
5. Glycerin- und Pentaerythritester der Harzsäuren des Kolophoniums sowie deren Hydrierungsprodukte[12)]. Als Antioxydantien dürfen eingesetzt werden: 2,4-Bis-octylthio-6-(4-hydroxy-3,5-di-tertbutyl-anilino)-1,3,5-triazin, höchstens 0,4% oder Tetrakis[methylen-(3,5-di-tertbutyl-4-hydroxyhydrocinnamat)]methan, höchstens 0,4% oder 2,4-Bis(octylthiomethyl)-6-phenol, höchstens 0,5%
6. Speisefettsäuren sowie deren Mono-, Di- und Triglyceride, auch verestert (E 471, E 472a–f)

C. Hilfsstoffe

1. Ester der Montansäuren mit Ethandiol und/oder 1,3-Butandiol und Mischungen dieser Ester mit unveresterten Montansäuren sowie deren Calciumsalzen
2. hydriertes Ricinusöl

D. Farbstoffe

Einzeln oder im Gemisch, die in der Verordnung zur Neuordnung lebensmittelrechtlicher Vorschriften über Zusatzstoffe zugelassen sind, sowie färbende Lebensmittel

E. Konservierungsmittel

Mittel die in der Verordnung zur Neuordnung lebensmittelrechtlicher Vorschriften über Zusatzstoffe für Käse zugelassen sind

F. Die Fertigerzeugnisse

Diese dürfen das Lebensmittel geruchlich und geschmacklich nicht nachteilig beeinflussen.

❑

Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG – 12. Mitteilung

„Suchverfahren auf das Vorhandensein von Sulfadimidin- und Chloramphenicol-Rückständen in Milch – Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem“

In die amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG werden Analysenmethoden aufgenommen, die geeignet sind, zuverlässige Angaben über die Zusammensetzung oder bestimmte Eigenschaften von Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen zu liefern. Quantitative Methoden müssen grundsätzlich Angaben über den Grad der Zuverlässigkeit enthalten, der durch Prüfung im Ringversuch ermittelt wird.

Die Arbeitsgruppe „Hemmstoffe in Milch – Chemische Methoden“ des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin hat zur Festlegung der Präzisionsdaten Wiederholbarkeit *r* und Vergleichbarkeit *R* die Methoden zur Bestimmung von Sulfadimidin-Rückständen in Milch und zur Bestimmung von Chloramphenicol-Rückständen in Milch im Ringversuch geprüft.

Nach den Verfahren wird Milch mittels einer Antigen-Antikörper-Reaktion auf der Grundlage kompetitiver Enzymimmunoassays im Mikrotitersystem untersucht. Die Messungen erfolgen photometrisch. Die Gehalte an Sulfadimidin- bzw. Chloramphenicol-Äquivalenten werden mit Hilfe von Kalibrierkurven ermittelt, die durch Analyse wässeriger Sulfadimidin- bzw. Chloramphenicollösungen erstellt werden. In der Arbeitsgruppe nach § 35 LMBG wurden mit Laboratorien aus den Bereichen der amtlichen Überwachung, der Wirtschaft und der Wissenschaft Ringversuche mit dotierten und je einer gewachsenen Milchprobe aus einem Behandlungsversuch auf einem Meßniveau von 30 µg/l Sulfadimidinäquivalenten bzw. 1 µg/l Chloramphenicoläquivalenten durchgeführt.

Von jeder Probe wurden fünf Meßdaten erstellt und diese auf dem 5%-Signifikanzniveau mit dem Grubbs-Test auf Ausreißer überprüft. Bei signifikantem Ergebnis wurden drei weitere Meßdaten erstellt.

Die Auswertung der Ringversuchsergebnisse wurde nach dem Kapitel der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG „Planung und statistische Auswertung von Ringversuchen“ durchgeführt, das auf der Grundlage der Norm DIN/ISO 5725 „Präzision von Prüfverfahren – Bestimmung von Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit“ erarbeitet wurde.

In der Arbeitsgruppe wurden die sich auf die Differenz von zwei Meßwerten unter Wiederhol- bzw. Vergleichsbedingungen beziehenden Kenngrößen r und R eingehend diskutiert.

Nach Durchführung einer Ursachenanalyse zur Abklärung systematischer Fehler wurden von den Sachverständigen die Präzisionsdaten zur Bewertung der Methodenzuverlässigkeit wie folgt festgelegt.

Zuverlässigkeit für das Suchverfahren auf Sulfadimidin

Die Daten für die Wiederholbarkeit r und Vergleichbarkeit R wurden in einem Ringversuch mit 15 Teilnehmerlabors ermittelt:

Wiederholbarkeit (r)

gewachsenen Probe mit 31,2 µg/l
r=21,0 µg/l; $s_{(r)}$=7,4 µg/l
dotierte Probe mit 28,1 µg/l
r=10,5 µg/l; $s_{(r)}$=3,7 µg/l

Vergleichbarkeit (R)

gewachsene Probe mit 31,2 µg/l
R=32,0 µg/l; $s_{(R)}$=11,3 µg/l
dotierte Probe mit 28,1 µg/l
R=18,2 µg/l; $s_{(R)}$=6,4 µg/l

Die Methode ist als amtliches Untersuchungsverfahren L 01.00-67 „Suchverfahren auf das Vorhandensein von Sulfadimidin-Rückständen in Milch – Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem" im September 1998 in der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG veröffentlicht worden.

Zuverlässigkeit für das Suchverfahren auf Chloramphenicol

Die Daten für die Wiederholbarkeit r und Vergleichbarkeit R wurden in einem Ringversuch mit 17 Teilnehmerlabors ermittelt:

Wiederholbarkeit (r)

gewachsenen Probe mit 1,29 µg/l
r=0,58 µg/l; $s_{(r)}$=0,21 µg/l
r=0,38 µg/l; $s_{(r)}$=0,14 µg/l

Vergleichbarkeit (R)

gewachsene Probe mit 1,29 µg/l
R=1,19 µg/l; $s_{(R)}$=0,42 µg/l
dotierte Probe mit 0,88 µg/l
R=0,72 µg/l; $s_{(R)}$=0,25 µg/l

Die Methode ist als amtliches Untersuchungsverfahren L 01.00-68 „Suchverfahren auf das Vorhandensein von Chloramphenicol-Rückständen in Milch – Screeningverfahren mit ELISA im Mikrotitersystem" im September 1998 in der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG veröffentlicht worden.

❑

Bekanntmachungen des
Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Deutsche Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL)

In Artikel 3 Absatz 2 der Richtlinie 93/99/EWG hat die EU festgelegt, daß die Mitgliedsstaaten von den im gemeinschaftlich geregelten Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung tätigen Laboratorien die Teilnahme an Eignungsprüfungssystemen zu verlangen haben. Die für die Lebensmittelüberwachung zuständigen Obersten Landesbehörden haben unter Mitwirkung des Bundesministeriums für Gesundheit eine Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen nach der o.a. Richtlinie mit der Geschäftsstelle im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Berlin, eingerichtet. Die DKLL setzt sich zusammen aus Vertretern des BgVV, des Arbeitskreises lebensmittelchemischer Sachverständiger (ALS), des Arbeitskreises lebensmittelhygienischer tierärztlicher Sachverständiger (ALTS) und den von der Bundesregierung notifizierten Akkreditierungsstellen (zur Zeit: AKS und SAL).

Aufgaben und Ziele der DKLL

Die Koordinierungsstelle bewertet Angebote, Durchführungen und Auswertungen der Anbieter von Eignungsprüfungssystemen und einzelnen Eignungsprüfungen (Laborvergleichsuntersuchungen und Ringversuche zum Zweck der Eignungsprüfung von Laboratorien). Von der Koordinierungsstelle sollen Anbieter und angebotene Eignungsprüfungssysteme bzw. einzelne Eignungsprüfungen in eine bei Bedarf mindestens jährlich einmal unter der Rubrik „Amtliche Bekanntmachungen" im *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* zu veröffentlichenden Liste aufgenommen werden. Damit entsteht bundesweit Transparenz und Sicherheit über die in

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
DKLL, Postfach 33 00 13
D-14191 Berlin

Deutschland für den geregelten Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung akzeptierten Eignungsprüfungssysteme und jeweils in nächster Zukunft vorgesehenen einzelnen Eignungsprüfungen.

Die Koordinierungsstelle ist selbst kein Veranstalter von Eignungsprüfungssystemen oder einzelnen Eignungsprüfungen, sondern faßt die Angebote zusammen und wirkt bei bestehenden Lücken im Spektrum der zu untersuchenden Parameter oder möglichen Matrizes auf die Anbieter ein, diese zu füllen. Die Durchführung der Eignungsprüfungssysteme oder einzelner Eignungsprüfungen bleibt in der Hand und der Verantwortung der jeweiligen Anbieter. Diese haben auch die Auswertungen vorzunehmen. Die Koordinierungsstelle hat dabei insbesondere anhand der ihr vorzulegenden anonymisierten Auswertungsberichte die Einhaltung gemeinschaftsrechtlicher Anforderungen zu überwachen.

Aufnahmekriterien

Um in die zu veröffentlichende Liste aufgenommen zu werden, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die Anbieter von Eignungsprüfungssystemen oder einzelnen Eignungsprüfungen verpflichten sich, die Vorgaben des ISO/IEC Guide 43: 1997 „Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons“ in Verbindung mit der darin eingearbeiteten internationalen Vereinbarung von ISO, IUPAC und AOAC über Eignungsprüfungen von chemischen Analyselaboratorien („International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of (chemical) Analytical Laboratories“) in Journal of AOAC International, Vol. 76, 1993, No. 4, pp 926–940“) angemessen zu berücksichtigen.
- Die Anbieter stellen der DKLL die im Anhang 1 gewünschten Angaben und die Auswertung der Eignungsprüfungssysteme oder einzelner Eignungsprüfungen nach den Vorgaben des Anhangs 2 zur Verfügung.
- Die Anbieter erklären sich einverstanden mit einer Überprüfung ihrer Eig-

Anhang 1

Anmeldung einer Eignungsprüfung zur Veröffentlichung durch die Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL)

(Nur vollständig in deutscher Sprache ausgefüllte und unterschriebene Anmeldungen können bearbeitet werden!)

1. Anmelder

Bezeichnung der Stelle:.....

Anschrift:.....

Tel.:..... Fax:..... E-mail:.....

Name des Ansprechpartners:..... Durchwahl:.....

2. Prüfgegenstand:

❑ Lebensmittel
❑ Tabakerzeugnisse
❑ Kosmetische Mittel
❑ Bedarfsgegenstände
❑ Sonstiges:.....

3. Prüfgebiet:

❑ Chemische Prüfung
❑ Mikrobiologische Prüfung
❑ Sonstige Prüfung:.....

4. Typ:

❑ Eignungsprüfungsystem
Durchführungsintervalle:.....
Geplante Termine:.....
❑ Einzelne Eignungsprüfung
Durchführungstermin:.....

5. Bezeichnung des Projektes:.....

.....

6. Zu untersuchendes Substrat:.....

7. Zu bestimmende(r) Parameter:.....

.....

8. Vorgesehene(r) Konzentrationsbereich(e):.....

9. Ergänzende Informationen (z.B. Vorgaben zur Untersuchungsmethodik, Identifikationen, Anwesenheits-/Abwesenheitsprüfung, besondere Keimarten usw.):

.....

.....

.....

10. Minimale/Maximale Teilnehmerzahl:...../.....

11. Vorgesehene Teilnahmegebühr:.....

12. Anerkennung der DKLL-Bedingungen

Es wird bestätigt, daß bei der Durchführung dieses Projektes die Bedingungen des International Harmonisierten Protokolls, codifiziert durch den ISO Guide 43–1 (1997), hierbei insbesondere der Abschnitte 5 bis 7, angemessen berücksichtigt werden. Bei quantitativen Bestimmungen sollte die Auswertung über die Berechnung des z-scores (ISO Guide 43–1, Anhang A.2.1.4, lit. b) vorgenommen werden.

Nach Abschluß jeder Eignungsprüfung werden der DKLL unverzüglich eine anonymisierte Auswertung sowie weitere Unterlagen (gemäß Anhang 2) zur Verfügung gestellt.

Es wird akzeptiert, daß bei einer Nichteinhaltung der oben genannten Bedingungen eine Aufnahme zukünftiger Eignungsprüfungen in die DKLL-Liste verweigert werden kann.

.....

(Ort, Datum) .....

(Unterschrift) .....

nungsprüfungssysteme oder einzelner Eignungsprüfungen durch die DKLL auf der Basis des ISO/IEC Guide 43.

- Weiterhin erklären sich die Anbieter ausdrücklich damit einverstanden, daß die DKLL die Veröffentlichung von Eignungsprüfungsystemen oder einzelnen Eignungsprüfungen von einer erfolgreichen Überprüfung bzw. von daraus resultierenden Auflagen abhängig machen kann.
- Angebote, Durchführungsanleitungen und Auswertungen der Anbieter werden in deutscher Sprache erwartet.
- Die Anbieter werden gebeten, ihre Angebotsliste bei der DKLL-Geschäftsstelle im BgVV mit den im Anhang 1 geforderten Angaben für Eignungsprüfungssysteme jeweils bis zum 31. Juli des Vorjahres einzureichen. Das Verfahren beginnt erstmals zum 31.7.1999 für das Jahr 2000.

Anhang 2

Der Abschlußbericht für die DKLL muß folgendes enthalten:

1. Bezeichnung (Identifizierung) des Ringversuchs/Eignungsprüfungssystems und Bezeichnung/Anschrift des Veranstalters;
   Name (Anschrift/Telefon) der Person, die fachlich für die DKLL direkter Ansprech- partner für die Auswertung dieses Ringversuchs/Eignungsprüfungssystems ist.
2. Angabe des Datums (ggf. von–bis) jeweils für a) Probenversand, b) Abgabe der Ergebnisse und c) Herausgabe des Auswertungsberichts.
   Angabe von Gründen für Abweichungen zwischen Ablaufplan und tatsächlichem zeitlichen Ablauf.
3. Aufschlüsselung der Laboratorien (codiert) nach a) angemeldeten Laboratorien, b) zeitgerechter Ergebnisabgabe, c) erfolgreicher Teilnahme und d) nach Laboratorien aus Deutschland, EU und sonstigen Teilnehmern.
4. Anmerkungen (z.B. analytische Auffälligkeiten, Hinweise über Beschwerden, Kommentierung der Ergebnisse für die DKLL, Ermittlung des zugewiesenen Wertes, Berücksichtigung von N.N.-Ergebnissen bei der Ermittlung von z-scores).
5. Einen vollständigen Auswertungs-Bericht („scheme report" i.S. ISO/IEC Guide 43-1 Abschnitt 6.5.2 a bis n) wie er den teilnehmenden Laboratorien zugesandt wurde, jedoch ohne Laboridentifizierung.

Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes

Keratoconjunctivitis epidemica – Erkennung und Verhütung

Merkblatt für Arzte

Wesen der Erkrankung

Die Keratoconjunctivitis epidemica (K.c.e.) ist eine spezifische, manchmal schwere epidemische Erkrankung, die überwiegend von Adenoviren, besonders Typ 8, verursacht wird.

Epidemiologie

Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und verursacht immer wieder größere oder kleinere Epidemien. Jahreszeitliche Häufungen sind nicht erkennbar. Adenoviren sind relativ widerstandsfähig, bei Zimmertemperatur bleibt ihre Infektiosität wochenlang erhalten. Erregerreservoir ist ausschließlich der Mensch. Ausbrüche haben oft ihren Ursprung in Arztpraxen und Kliniken, in denen augenärztliche Maßnahmen durchgeführt werden, und Gemeinschaftseinrichtungen, in denen Besucher und Personal engen Kontakt haben (z.B. Kindergärten, Altenwohn- und -pflegeheime und Einrichtungen für geistig Behinderte).

Die Übertragung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle über kontaminierte Gegenstände wie augenärztliche Instrumente, Tropfflaschen, Augenpipetten u.s.w., gelegentlich durch die Hände des

Das Merkblatt ist ausschließlich beim Deutschen Ärzte-Verlag GmbH, Dieselstr. 2, 50859 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut) zu beziehen.

medizinischen Personals. Bei mangelhafter Hygiene können die Erreger auch durch Handtücher und Waschlappen übertragen werden. Infektionen in Schwimmbädern, Whirlpools oder Saunen erscheinen möglich. Dagegen dürften Tröpfcheninfektionen durch Husten, Niesen und Sprechen epidemiologisch nicht von Bedeutung sein.

Inkubationszeit

Diese beträgt meist fünf bis zehn Tage. Oft ist anfangs nur ein Auge betroffen. Das zweite Auge wird durch Schmierinfektion häufig nach zwei bis drei Wochen (gelegentlich früher) befallen.

Krankheitsbild

Der Beginn ist plötzlich. Ein Auge wird rot und zeigt eine ringförmige Bindehautschwellung mit präaurikulärer Lymphadenopathie und einer oberflächlichen Trübung der Cornea. Außerdem verspüren die Patienten ein Fremdkörpergefühl, sind lichtscheu, haben Juckreiz und Tränenfluß. Pathognomonisch ist die samtartige hochrot-ödematöse Schwellung der Plica semilunaris und der Karunkel. Die ödematöse Schwellung der Lider führt zu einer entzündlichen Ptosis. Nach etwa einwöchigem Bestehen der Konjunktivitis kommt es in wechselnder Häufigkeit (zwischen 20 und 90%) zu einer Beteiligung der Kornea in Form einer Keratoconjunctivitis superficialis punktata (mit kleinen punktförmigen fluoreszeinpositiven Epitheldefekten). Feine münzenförmige (nummuläre) Hornhautinfiltrate können subepithelial in den obersten Stromaschichten auftreten.

Im Laufe der zweiten bis vierten Woche klingt die Konjunktivitis ab, während die zarten Hornhauttrübungen noch längere Zeit (selten über ein Jahr hinaus) nachweisbar bleiben. Fast immer kommt es jedoch zur vollständigen Ausheilung, nur gelegentlich ist eine geringe Visusminderung die Folge. Rezidive kommen nicht vor. Reinfektionen nach etwa vier Jahren sind möglich.

Säuglinge und Kleinkinder entwickeln im Gegensatz zu anderen Altersgruppen häufig eine Allgemeinerkrankung mit Fieber und Abgeschlagenheit sowie eine Conjunctivitis pseudomembranacea.

Im Gegensatz zur herpetischen Keratitis führt die K.c.e. nicht zu kornealen Ulzerationen, jedoch sind lokale Schmerzen wie bei einem Fremdkörper häufig. Ein leichter, vorrübergehender Befall der Cornea ist auch bei Augeninfektionen anderer Adenoviren beobachtet worden (Typ 3 und 7), die Trübungen können jedoch meist nur vom Ophthalmologen gesehen werden.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Solange sich Virus in okulären Sekreten nachweisen läßt. Meist sind die Patienten in den ersten zehn Tagen der Erkrankung infektiös.

Diagnose

Die klinische Diagnose einer Adenovirusinfektion ist nur eine Verdachtsdiagnose. Eine Virusanzüchtung aus dem Auge ist in der ersten, weniger gut in der zweiten Krankheitswoche möglich. Das Material ist mittels Konjunktivalabstrich zu gewinnen und in einem geeigneten Transportmedium an eine Untersuchungsstelle zu versenden, die derartige Untersuchungen durchführen kann. Zur serologischen Diagnose sind zwei Blutproben (möglichst frühzeitig sowie zwei Wochen nach Krankheitsbeginn) einzusenden. Die Resultate beider Untersuchungsmöglichkeiten kommen für Diagnostik, Behandlung und Unterbrechung der Infektketten meist zu spät. Da andere zuverlässige Methoden nicht zur Verfügung stehen, gründet sich die Diagnose im wesentlichen auf den klinischen Befund (s.o. 4.).

Differentialdiagnostisch müssen vor allem das pharyngokonjunktivale Fieber (durch Adenoviren anderer Typen verursacht und vor allem in Schwimmbädern übertragen), die Keratitis punctata superficialis anderer Genese, die Konjunktivitis bei Masern und die durch Chlamydien verursachte „Schwimmbadkonjunktivitis" (Syn. Einschlußkonjunktivitis) ausgeschlossen werden. Auch ist an die epidemische hämorrhagische Konjunktivitis zu denken. Allgemeinsymptome und ein hämorrhagischer Charakter der Konjunktivitis sprechen im allgemeinen gegen eine K.c.e.

Behandlung

Diese ist symptomatisch. Lokale Kortikosteroide verbessern die subjektive Symptomatik und verkürzen die Dauer der K.c.e. gelegentlich. Diese Therapie ist bei ulzerierenden kornealen Zuständen jedoch gefährlich und sollte immer von einem Ophthalmologen überwacht werden.

Hygienemaßnahmen zur Verhütung von Infektionen

Isolierung

Patienten mit Verdacht auf K.c.e. und solche, bei denen die Diagnose K.c.e. gestellt wurde, müssen in der ambulanten Praxis möglichst von den übrigen Patienten getrennt, bei stationärem Aufenthalt isoliert werden.

Händedesinfektion

Ärzte und Personal in Arztpraxen, Ambulanzen, Polikliniken und Krankenhäusern müssen vor jeder Untersuchung oder Behandlung am Auge die Hände ordnungsgemäß desinfizieren. Es ist zu bedenken, daß das Virus auch durch Türgriffe, Handläufe, Lichtschalter etc. übertragen werden kann. Für Räume, in denen Patienten mit K.c.e. behandelt werden, sind deshalb im Hygieneplan für die genannten kritischen Bereiche besondere Hinweise erforderlich. Die Verwendung gemeinsamer Handtücher ist unbedingt zu vermeiden.

Bei der Untersuchung von Patienten mit K.c.e. bzw. Verdacht auf K.c.e. sind Schutzhandschuhe zu tragen, falls die Untersuchung nicht so durchgeführt werden kann, daß eine Kontamination der Hände ausgeschlossen ist.

Zur Händedesinfektion werden als viruzid gekennzeichnete Mittel aus der Desinfektionsmittelliste des Robert Koch-Institutes (RKI) [1] empfohlen. Zur Zeit sind dies lediglich Präparate

mit dem Wirkstoff Chloramin T und das Präparat Sterillium Virugard.

Instrumentendesinfektion

Die Tatsache, daß die Erreger der K.c.e. durch augenärztliche Instrumente übertragen werden können, unterstreicht die Bedeutung einer gründlichen Desinfektion und des Einsatzes berührungslos arbeitender Tonometer.

Die Instrumente sind unmittelbar nach Gebrauch zu desinfizieren und sollten möglichst so weit zerlegt werden, daß alle kontaminierten Oberflächen für das Desinfektionsmittel zugänglich sind.

Als Desinfektionsmaßnahmen werden empfohlen:

- Anwendung eines thermischen Desinfektionsverfahrens in Reinigungsautomaten (93°C/10 min) bzw. Auskochen in Wasser für drei Minuten. Dem thermischen Verfahren ist, soweit anwendbar, der Vorzug vor den nachstehend genannten zu geben.
- Einlegen in ein als viruzid (Wirkungsbereich B) gekennzeichnetes Instrumentendesinfektionsmittel aus der RKI- oder aus der von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) [2] herausgegebenen Liste.
- Gründliches Abreiben mit 80 prozentigem Äthylalkohol; dieser soll mindestens 5 Min. auf die kontaminierte Oberfläche einwirken.

Auch die Teile von fest installierten Geräten, mit denen der Patient in Berührung gekommen ist (z.B. Kinnstützen und Stirnstützen von Spaltlampen und die dazugehörigen Griffe), müssen desinfiziert werden.

Umgang mit Medikamenten

Besondere Beachtung verdienen Tropfflaschen und Augensalben, welche nur für einen Patienten bestimmt sind; sie dürfen keinesfalls von anderen weiter benutzt werden.

Werden mehrere Patienten mit Präparaten aus ein und demselben Vorratsgefäß behandelt, so ist für jeden Patienten eine eigene Tropfpipette bzw. ein eigener Applikator zu verwenden. Die benutzten Pipetten und Applikatoren dürfen nicht wieder mit dem Inhalt des Vorratsgefäßes in Berührung kommen; sie sind nach Gebrauch zu desinfizieren und zu reinigen.

Medimenkatöse Prophylaxe nach Exposition

Eine medikamentöse Prophylaxe ist nicht bekannt.

Meldepflicht

Werden in Kliniken oder anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens gehäuft K.c.e.-Erkrankungen beobachtet, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist, muß dies als Ausbruch dem Gesundheitsamt gemeldet werden (§ 8 BSeuchG). Auch der Krankenhaushygieniker sollte umfassend informiert werden, damit die Verfahrensbeteiligten gemeinsam Ermittlungen über die Infektionsquelle anstellen und Maßnahmen zur Infektionsprävention etablieren können.

Ausbrüche bleiben der Öffentlichkeit meist nicht verborgen. Die frühzeitige Einbindung des Gesundheitsamtes erleichtert die Ursachenforschung und trägt erfahrungsgemäß zur sachgerechten Information der Betroffenen bei.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1997) **Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren -Stand 15.6.1997 (13. Ausgabe)** Bundesgesundhbl 40, 9: 344–361
2. **Desinfektionsmittel-Liste der DGHM** kann beim mhp-Verlag, Ostring 13, 65205 Wiesbaden, bezogen werden. ❑

Buchbesprechung

K. Feiden, H. J. Pabel
Arzneimittelrecht

CD-ROM

Stuttgart: WVG, 1998. (ISBN 3-8047-1543-5), DM 1680,–

Die „Arzneimittelrecht-CD" ist eine physikalisch leichte, aber inhaltsschwere Zusammenstellung von Texten und Kommentaren, die ihresgleichen in Deutschland nicht hat. Der bekannte Kommentar zum Arzneimittelrecht von Kloesel/Cyran und die Sammlung der Arzneimittelprüfrichtlinien von Feiden sind hier auf einer CD vereinigt. Der Kommentar von Kloesel/Cyran, der in der Hardcopyversion immerhin sieben schwergewichtige Bände umfaßt, gliedert sich auf der CD in 56.484 Einträge, die jeweils etwa einem Absatz entsprechen. Die bereits im Kommentar vorgehaltene Gliederung wurde auch auf der CD beibehalten.

Im Teil A sind das Arzneimittelgesetz und seine Durchführungsbestimmungen präsentiert und kommentiert, im Teil B finden sich Gesetze zur Änderung des Arzneimittelgesetzes und die dazugehörigen Verordnungen. Im Abschnitt M sind weitere Materialien, im Teil E interessante gerichtliche Entscheidungen und im Teil V schließlich die Verfahrensvorschriften nichtarzneimittelrechtlicher Art aufgeführt.

Die Vorschriften der Europäischen Union finden sich im Teil EU und enthalten die wichtigsten Verordnungen und Richtlinien. Bei den etwas kleineren Arzneimittelprüfrichtlinien finden sich 31.949 Einträge. Beide Texte sind als Infobase strukturiert und können mit der mitgelieferten Software Folio® Bound Views durchsucht, sortiert und dargestellt werden.

Das Hilfesystem ist umfangreich, aber verständlich. Der eilige Leser wird sich auch ohne Hilfeprogramm mit der einleuchtend gestalteten Menüleiste weitgehend erfolgreich im Text bewegen können. Hervorzuheben ist die Möglichkeit, in einem zweiten Fenster fortlaufend Informationen über die jeweilige Position in den Materialien zu bekommen. Insbesondere im Zusammenhang mit der ausgezeichnet arbeitenden Suchmaschine ist der Anwender daher stets in der Lage, seine gegenwärtige Position zu bestimmen. Lästiges Hin- und Herblättern, um den gefundenen Treffer zu positionieren, entfällt.

Sehr sinnvoll ist die grafische Darstellung der Kombination von Suchbegriffen, die die jeweils gefundenen Treffer miteinander abgleicht und dabei zur Darstellung bringt, in wievielen Absätzen die durch Operanden verbundenen Suchbegriffe erscheinen. Die im Text gegebenen Verweise auf andere Materialien sind sinnvoll und nützlich. Das Ausdrucken einzelner Textteile, das Kopieren in eigene Dokumente und die Bewegung im Text funktionieren problemlos.

Trotz des relativ hohen Preises lohnt sich die Anschaffung für jeden, der sich regelmäßig in der Fülle der Gesetze und Verordnungen orientieren muß.

C. Dierks (Berlin)

1999

Tübingen 8.-19.3.1999
Technische Sterilisationsassistenten/-assitentinnen (V ZS 1). Fachspezifische Fortbildung: Teil 1.
Zielsetzung ist die Befähigung der Mitarbeiter/innen zur qualitätsgerechten Aufbreitung von Instrumenten und Geräten, dies insbesondere im Sinn der Qualitätssicherung nach dem Medizinproduktegesetz.
Auskunft : WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-5990, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.luni-tuebingen. de/wit

Berlin 21.-24.3.1999
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Auskunft: CPO HanserService GmbH, Schaumburgallee 12, D-14052 Berlin Tel.: 030/300 669-0, Fax: 030/305 73 91, e-mail: cpo@eccmid-berlin.de, http://www.eccmid-berlin-de

■ Jerusalem 21.-26.3.1999
12th international Conference on Antviral Research, Jerusalem, Israel
Auskunft: University of Alabama at Birmingham, Tel.: +1/2059341990

Münster 22.-24.3.1999
Desinfektoren-Fortbildungslehrgang des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW
Auskunft: Frau Leifeld/Frau Nitsche, Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW, von-Stauffenberg-Str. 36, D-48151 Münster, Tel.: 0251/7793-234, -236

Tübingen 25.-26.3.1999
Mikroorganismen im Wasser Teil 1 (V2) -- Cryptosporidien und Giardien.
Zielgruppe: Wissenschaftler aus den Bereichen Umwelthygiene, Umweltschutz, umweltbezogener Mikrobiologie.
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-5990, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.luni-tuebingen. de/wit

April

Wiesbaden 10.-14.4.1999
105. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Auskunft:
Frau S. Köhn, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Bettenhaus E5 R17, Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln, Tel.: 0221/478-3505, Fax: 0221/478-3105, e-mail: dgim99@biometrie.uni-koeln. de

■ Washington, DC 18.-19.4.1999
Targeting HIV Reservoirs and Reconstituting the Immune System
Keynote Lecture: A. Fauci, National Institute of Health, Bethesda, USA
Themen: Viral Reservoirs, Targeting Cellular Factors, Antiviral Therapy, Cellular Immune Response and Reconstitiution, Genetic Approaches, Immunotherapy, Dendritic Cells, New Insights into HIV Pathogenesis and Therapy
Auskunft: Mrs. Susanne Varga-Braun, Tel.: +1-202-687-9197, Fax +1-202-687-2907, e-mail: svargabraun@hotmail.com.

Bad Kissingen 19.-23.4.1999
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte" nach den RKI-Richtlinien 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, D-97688 Bad Kissingen, Tel./Fax 0971/97565, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

■ Cannes 22.-25.4.1999
3rd International Conference on Nutrition and HIV Infection – Metabolic Complications of Antiviral Therapy: Clinical Implications
Auskunft: ASYMPTOTE, Le Green Lotissement – rue des Granges, F-69380 Dommartin, Tel: +33(0)478435127, Fax: +33(0)478435172, e-mail: asymptote@hol.fr
Anmeldung: ECOR, c/o The European Heart House, 2035 route des Colles, Les Templiers – BP 179, F-06903 Sophia antipolis cedex, Tel.: +33(0)492947600, Fax: +33(0)492947601

■ Bonn 24.4.1999
IV. Symposium Reise- und Impfmedizin
Das o. g. Symposium wird vom Auswärtigen Amt, Gesundheitsdienst, unter der Schirmherrschaft des Bundesministers des Auswärtigen Joschka Fischer und dem Vorsitz von Dr. Gunther von Laer, Dr. Enno Winkler (Auswärtiges Amt, Gesundheitsdienst) veranstaltet.
Auskunft: Frau S. Wilhelm, Frau I. Gampfer, Auswärtiges Amt, Gesundheitsdienst, Tempelstr. 17, 53113 Bonn, Tel.: 0228/171444, Fax: 0228/174753.

■ Würzburg 26.-27.4.1999
3. Kurs und Intensivtraining für kosten- und umweltbewußtes Hygienemanagement im Krankenhaus
Veranstalter: Beratungszentrum für neue Standards im Hygienemanagement, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Direktor: Prof. Dr. med. F. Daschner, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 60, 79106 Freiburg
Auskunft: Frau Doris Federer, Frau Waltraud Schleipen, Tel.: 0761/270-5498/97, Fax: 0761/270-5492

Mai

■ Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
30.4.-1.5.1999 / Weiterbildung zum Supervisor/Praxisberater: Auswahlseminar (PIV.01):
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
12.5.-15.5.: Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 2. Jahr (PIII.6)
Zielgruppe: Absolventen des ersten Jahres der Weiterbildung zum Supervisor/Praxisberater: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen oder pädagogischen Bereih: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstraße 5, D-72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76549, -75010, -76872, Fax: 07071/29-5990,

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

e-mail: wit@uni-tuebingen.de,
Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Marrakech/Morocco 23.-28.5.1999
International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers
Themen: Cancers of Immunosuppresses Hosts / Comparative Retroviral Leukemogenesis / Comparative Retroviral Immunosuppression / Virology of HIV / Virology of Animal Retroviruses / Human T-Cell Leukemia Viruses / Human Herpes Viruses / Other Immunosuppressive and Oncogenic Viruses / Cytokines and Growth Factors / Gene Rearrangement and Leukemogenesis / Signal Transduction / Tumor Suppressor Genes / Pathogenesis of HIV Disease / Pathogenesis of Animal Retroviral Diseases / Therapies for AIDS-Related Opportunistic Infections / Gene Therapy / Molecular Epidemiology of HIV and HTLV / AIDS in Africa
Auskunft: Secretariat for the International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers, c/o Harvard AIDS Institute, 651 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA,
Tel.: +1/617/432-4400, Fax: +1/617/432-4545,
e-mail: khensle@hsph.harvard.edu
web-site: www.hsph.harvard.edu/Organization/hai/home_pg.html

■ Mailand 28.-29.5.1999
3. European Seminar on HIV and Hepatitis in Prison
Auskunft Scientific Institute of The German Medical Assoiation (WIAD e.V.), Godesberger Allee 54, D-53175 Bonn, Tel.: 0228/8104-155,
Fax: 0228/8104-155,
e-mail: WIAD.Weilandt@t-online.de

Juni

Essen 2.-6.6.1999
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470,
Fax: 0234/509-3472, 3445,
e-mail: n.brockmeyer@derma.de

Montréal/Qébec/Canada 6.-10.6.1999
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada,
Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945,
e-mail: info@eventsintl.com

■ San Diego 23.-26.6.
3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment strategies, San Diego, California, USA
Themen: Fachintegriertes Forum für Suchttherapie, Suchfolgekrankheiten sowiepräklinische und intensivmedizinische Akutversorgung von Suchtnotfällen
Auskunft: Roswitha Lohwieser,
Tel.: 08191/125-433, Fax: 08191/125-600,
e-mail: r.lohwieser@mi-verlag.de, I nternet: http://www.mi-verlag.de

■ San Diego 26.-28.6.1999
1st International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV
Themen: Clinical overviews, Investigations and Therapy, Lipodystrophy: proposing a case definition.
Auskunft: International Medical Press, 125 High Holborn, London, WC1V 6QA, UK, Tel.: +44(171)4047151, Fax: +44(171)4046946, e-mail: info@intmedpress.co.uk

Juli

Birmingham/GB 4.-7.7.1999
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK,
Tel.: +44(0)1625 664000,
Fax: +44(0)1625 664156,
e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

August

■ Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers,
Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

■ San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA,
Tel.: 001202/942-9297, -9206,
Fax: 001202/942-9267

Oktober

■ Melbourne, 12.-15.10.
16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia
Thema: Counting the Cost of Quality
Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia,
Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430,
e-mail: vha@netlink.com.au

Dezember

■ Florenz 2.-5.12.1999
4th International Workshop on HIV, Cells of Macrophage Lineage, and other Reservoirs
Themen: Cells and Organs Reservoirs of HIV, HIV Dynamics in Reservoirs, Role of Macrophage Tropism in the Pathogenesis of HIV Infection, Chemokines/Chemokine Receptors and HIV Replication in Macrophages, Immunological Disfunctions Driven by HIV-Infection of Macrophages, Opportunistic Infections and HIV-Infection of Macrophages, Lentiviral Infection of the Central Nervous System, Dendritic Cells and HIV Transmission, Therapy of HIV Infection in Reservoirs
Auskunft: EAC s.r.l., Corso Lodi, 24, I-20135 Milan, Tel.: +39 02 59902320, Fax: +39 02 59900758, e-mail: eacsrl@tin.it

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 289 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Impfen als Herausforderung

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

als vor etwa einem Jahr die Zeitschrift Nature Medicine ein ganzes Supplement dem Thema „Vakzinen" widmete, identifizierte A. J. Ivinson im Editorial drei Herausforderungen, die man meistern muß, um Impfungen optimal zu nutzen [1]. Als erstes muß die Biologie einer Krankheit erforscht werden. Dies umfaßt die Mikrobiologie des ursächlichen Erregers, die Art der Immunität und die Infektionsepidemiologie. Um diese Aufgabe zu leisten, und auch um Impfstoffe später bezahlen zu können, benötigt man – zum zweiten – Geld: Ohne Investition in die Forschung gibt es keine neuen Impfstoffe, ohne Geld für Impfstoffe keine Nutzung. Die dritte Herausforderung ist die Notwendigkeit zur Kooperation: Ohne abgestimmtes Zusammenwirken aller am Gesundheitssystem Beteiligten werden Impfungen nicht optimal angewendet. Krankheit, Komplikationen und vermeidbare Todesfälle sind die Folge. Ich möchte als vierte Herausforderung die Akzeptanz von Impfempfehlungen durch die Bevölkerung und durch Impfärzte hinzufügen.

Beiträge in dieser Ausgabe des Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz halten fest, daß Deutschland alle vier genannten Herausforderungen noch meistern muß. Wir verfügen zwar über international renommierte Mikrobiologen und Immunologen, aber Infektionsepidemiologie wird an den Universitäten nicht gelehrt. Es fehlen daher wesentliche Daten zur Epidemiologie impfpräventabler Krankheiten. Geld für Impfstoffe ist vorhanden, aber wofür Geld im Gesundheitssystem ausgegeben wird, richtet sich noch zu wenig nach dem Gewinn an Gesundheit oder nach der Reduktion von Gesundheitskosten – geschweige denn nach den Kosten, die der nächsten Generation entstehen. Von einem abgestimmten Vorgehen der Beteiligten kann kaum die Rede sein: So ist es etwa fachlich nicht zu begründen, daß einige Bundesländer eigene Impfempfehlungen herausgeben, die von denen der Ständigen Impfkommission (STIKO) gravierend abweichen, daß die Bezahlung von Impfleistungen einer Vielzahl verschiedener Regelungen unterliegt, daß einzelne Facharztgruppen „nicht impfen dürfen", daß Patienten nicht ohne weiteres für eine Folgeimpfung in die Praxis einbestellt werden können u.v.a.m. Wen kann es da verwundern, daß die Akzeptanz des Impfens in der Bevölkerung unzureichend ist?

Die folgenden Beiträge sollten aber nicht als Klage, sondern vielmehr als nüchterne Situationsanalyse aufgefaßt werden, als Zeichen dafür, daß sich die am Impfen in Deutschland Beteiligten ihrer Verantwortung bewußt geworden sind und daß sie etwas ändern wollen. Jetzt kommt es darauf an, diese Bereitschaft zu nutzen und Punkt für Punkt die einmal identifizierten Probleme zu lösen.

Ihr Heinz-J. Schmitt

Literatur

1. Ivinson AJ (1998) **Why vaccines?** Nature Medicine Supplement 4: 5

Heinz-J. Schmitt
Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Schwanenweg 20, D-24105 Kiel

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 290–325 © Springer-Verlag 1999

10 Punkte-Programm zur Erhöhung der Impfbereitschaft und zur Steigerung der Durchimpfungsraten in Deutschland

Präambel

Schutzimpfungen zählen zu den wichtigsten und effektivsten medizinischen Präventivmaßnahmen. Moderne Impfstoffe sind gut verträglich, unerwünschte gravierende Nebenwirkungen werden nur in ganz seltenen Fällen beobachtet. Unmittelbare Ziele von Impfungen für das Individuum sind die Stärkung seines natürlichen Abwehrsystems gegenüber eindringenden Erregern und die Verhinderung einer Erkrankung. Impfungen schützen vor:

- **schweren, kausal nicht therapierbaren Infektionskrankheiten,**
- **möglichen schweren Komplikationen bei Infektionskrankheiten,**
- **Komplikationen bei schweren Grundkrankheiten,**
- **Infektionskrankheiten, die während der Schwangerschaft zu schweren Schäden beim ungeborenen Kind führen können.**

Bei Erreichen hoher Durchimpfungsraten können Infektionsketten unterbrochen und einzelne Krankheitserreger regional eliminiert und schließlich weltweit ausgerottet werden. Impfungen weisen einen hohen Kosten-Nutzen-Effekt auf und tragen damit zur Senkung der Kosten im Gesundheitswesen bei.

Angesichts der epidemiologischen Ausgangslage – dem weltweiten Wiederauftreten längst besiegt geglaubter Infektionskrankheiten, der Zunahme der Mobilität durch Reisen und Migration und der damit verbundenen Gefahr der Einschleppung von Infektionskrankheiten sowie der unzureichenden Durchimpfungsraten in der Bundesrepublik Deutschland – ist ein ausreichender Impfschutz mit die wichtigste Präventionsmaßnahme zum Schutz vor zahlreichen Infektionskrankheiten. Im internationalen Vergleich ist Deutschland bei den erreichten Impfraten ein Entwicklungsland. International formulierte gesundheitspolitische Ziele wie etwa die Eradikation der Poliomyelitis und die Eliminierung der Masern sind in Deutschland nur zu erreichen, wenn die Impfsituation wesentlich verbessert wird.

Die bundesdeutschen Strukturen sind subsidiär und föderal. Das Hauptaugenmerk verschiedener Einrichtungen und Institutionen richtet sich daher vielfach nicht auf die gesamte Bevölkerung in Deutschland, sondern orientiert sich qua Aufgabenstellung auf den Individualschutz oder den Kollektivschutz in einem regionalen Bereich. Strategien eines Interventionsprogrammes dürfen daher nicht monolithisch sein, sondern müssen die verschiedenen Perspektiven und Arbeitsfelder synergetisch verbinden.

Es stellt sich aber nicht die Frage: Individual- oder Kollektivschutz. Vielmehr sind Impfungen eine vordringliche Public Health-Maßnahme und eine effektive Individualprävention, die unabhängig von regionalen und institutionellen Zugehörigkeiten von allen für den Gesundheitsschutz der Bevölkerung Verantwortlichen gleichermaßen verstärkt durchgeführt werden müssen.

Zehn Vorschläge aus dem Robert Koch-Institut, die Impfbereitschaft und die Impfraten in Deutschland zu erhöhen

1. Im Rahmen einer konzertierten Aktion „Impfen" ist ein nationaler Konsens zu Aufgaben und Zielen notwendig. Die Maßnahmen und Aktivitäten sollten auf Bundes-, Länderund kommunaler Ebene konzentriert und harmonisiert werden. In der Bundesrepublik gibt es eine Vielzahl von Institutionen und Organisationen, die in der Impfprävention erfolgreiche Arbeit leisten. Eine effektivere Zusammenarbeit, eine Bündelung geplanter Maßnahmen und eine Harmonisierung der Präventionsbotschaften kann die Impfsituation wesentlich verbessern.

2. ***Die epidemiologische Datenlage muß verbessert werden,*** z.B. durch ein neues Infektionsschutzgesetz – IfSG – mit verbesserter Meldepflicht für impfpräventable Infektionskrankheiten, durch die Erfassung regionaler und altersspezifischer Impfraten, Antikörperprävalenzen und Inzidenzraten impfpräventabler Krankheiten (Nutzen von Sentinels, Surveys und Reihenuntersuchungen des ÖGD) sowie durch eine verbesserte Erfassung unerwünschter Impfreaktionen. Differenzierte und belastbare Daten tragen zur Erhöhung der Impfakzeptanz und zur Versachlichung der Diskussion bei und sind für die Planung, Durchführung und Bewertung von Impfprogrammen, die Politikberatung und die Aufklärung der Bevölkerung und Ärzteschaft notwendig.

3. ***Infrastrukturelle Hindernisse sollten überwunden werden,*** z.B. durch das einheitliche Umsetzen der STIKO-Empfehlungen, ein wieder stärkeres Einbeziehen des ÖGD bei guter Kooperation mit den niedergelassenen Ärzten, durch die Impfdokumentation mittels EDV bzw. auch individuell auf der Chipkarte. Infrastrukturelle Hindernisse führen zu Verunsicherung in der Allgemeinbevölkerung und in der Ärzteschaft und behindern die Impfungen.

4. ***Das Impfen sollte durch materielle Anreize, günstigere Abrechnungsmodalitäten und Impfstoffkostenregelungen gefördert werden,*** z.B. durch die angemessene und einheitliche Honorierung der Impfleistung und -beratung, eine einfache und einheitliche Abrechnungsorganisation, die Herausnahme von Impfleistungen aus jeglicher Budgetierung, durch Bonussysteme für Ärzte und Patienten, einheitliche Kostenübernahmeregelungen der Krankenkassen, die Übernahme der Kosten für ÖGD-Impfungen in sozialen Problembereichen durch die Krankenkassen, die Senkung der Impfstoffkosten durch wirtschaftliche Verordnung und einheitlichen Bezug sowie durch eine Absenkung des Mehrwertsteuersatzes.

Unterschiedliche Regelungen der Kostenübernahme für Impfstoffe durch die Krankenkassen und eine uneinheitliche Abrechnungsorganisation beeinflussen die Impfergebnisse negativ.

5. ***Die impfspezifische Aus- und Weiterbildung der Ärzte muß intensiver werden,*** z.B.durch einen obligatorischen Impfkurs während des Studiums und die Umsetzung des Beschlusses der Bundesärztekammer vom 22.8.1997 („Jeder Arzt soll qualitätsgesichert Impfungen durchführen können."), ferner durch ein Engagement der Fachgesellschaften, Berufsverbände und berufsständischen Organisationen in der Impfweiterbildung; eine Qualitätssicherung könnte auch durch eine Zertifizierung von Impffortbildungen erreicht werden. Die niedergelassenen Ärzte tragen die Impfberatung und die Durchführung von Impfungen zu wesentlichen Teilen. Ihre Motivation und Qualifikation ist daher Basis erfolgreicher Impfinterventionsprogramme.

6. ***Impfberatung und Impfungen sollten ein fester Bestandteil der Arzt-Patienten-Beziehung sein,*** z.B. durch aktives Ansprechen der Patienten auf Ihren Impfschutz, das Nutzen von Arzt-Patienten-Kontakten einschließlich der Vorsorgeuntersuchungen, zur Überprüfung des Impfschutzes und zur Durchführung der empfohlenen Impfungen. U7- bzw. J1-Untersuchungen sollten nur als vollständig gelten, wenn die Impfberatung eingeschlossen ist. Für die Impfberatung und Impfung durch den Hausarzt sollten Ereignisbezüge (z.B. Reisen, Kindergarteneintritt) genutzt werden. Durch den ÖGD sollten Impflücken bei den Patientengruppen geschlossen werden, die durch die niedergelassenen Ärzte nicht erreicht werden. Durch das Nutzen aller Arzt-Patienten-Kontakte zur Überprüfung des Impfstatus können die Patienten für das Thema sensibilisiert und die Impfergebnisse verbessert werden.

7. ***Betriebs- und gewerbeärztliche Dienste sollten sich aktiv um das Schließen von Impflücken im Erwachsenenalter bemühen.*** Betriebs- und Gewerbeärzte können auch gesunde Mitarbeiter leicht erreichen. Sie verfügen über gute Möglichkeiten der Impfaufklärung, der Überprüfung des Impfschutzes und der Durchführung von Impfungen in Betrieben.

8. ***Es sollten verstärkt zusätzliche Multiplikatoren gewonnen werden,*** z.B. durch das Motivieren und Qualifizieren von Pflege- und Praxispersonal, Hebammen, Erzieher/innen, Lehrer/innen, Sozialarbeiter/innen, das Einbeziehen dieser zusätzlichen Multiplikatoren in konkrete Aktionen wie Impfstatusermittlung, Impfaufklärung, Impfaktionen; Informationsmaterialien für diesen Personenkreis sollten entwickelt bzw. optimiert werden. Multiplikatoren, die selbst keine Ärzte oder Apotheker sind, haben vor allem im Gesundheits- und Erziehungswesen großen Einfluß auf die Meinungsbildung. Ihre verstärkte Motivierung und Einbeziehung in Impfaktionen ist bei einer konzertierten Aktion wichtig.

9. ***Die Motivation der Allgemeinbevölkerung sollte durch personale Kommunikation, Massenkommunikation und Aktionstage verbessert werden,*** z.B. durch die Identifikation der verschiedenen Zielgruppen und die Entwicklung zielgruppenspezifischer Teilprogramme mit verständlichen und einheitlichen Botschaften, die offensive Vermittlung des individuellen und gesellschaftlichen Nutzens von Schutzimpfungen und die Information über mögliche schwere Komplikationen bei impfpräventablen Krankheiten bei fehlendem Impfschutz, die offensive Auseinandersetzung mit den Argumenten von Impfgegnern sowie einen Abbau des Angstpotentials durch verstärktes Aufklären über die Sicherheit von Impfstoffen. Zur sachgerechten Aufklärung der Allgemeinbevölkerung sind zielgruppenspezifische Kommunikationsstrategien und entsprechende Materialien erforderlich, die auch

individuelle Informationsbedürfnisse berücksichtigen.

10. ***Die Impfprogramme müssen durch eine adäquate Öffentlichkeitsarbeit begleitet werden, „Agenda-Setting" in den Medien ist notwendig,*** z.B. durch eine systematische Beteiligung von Medienvertretern an der Vorbereitung und Durchführung von Impfaktionen, intensive Kontakte zu Journalisten, insbesondere auch aus dem Bereich Radio und Fernsehen, sowie durch das Vorbereiten mediengerechter Informationsmaterialien. In der modernen Informationsgesellschaft entscheiden die Medien über die Existenz eines Themas auf der öffentlichen Tagesordnung und damit im Falle des Impfens mit über den Erfolg der Programme. ❑

Schutzimpfungen in Deutschland – medizinisch notwendig, politisch akzeptiert?

Vorträge und Abstracts des gesundheitspolitischen Kolloquiums des Robert Koch-Instituts, 11. Juli 1998 in Berlin

Grußwort des Bundesministers für Gesundheit Horst Seehofer, MdB

Das Gesundheitswesen wird sich aufgrund bereits jetzt erkennbarer gesellschaftlicher, ökonomischer und sozialer Herausforderungen erheblich verändern. Diesen Herausforderungen muß mit einer differenzierten, an Prioritäten orientierten Präventionspolitik begegnet werden. Auch bei der Prävention von Infektionskrankheiten müssen die knappen Ressourcen zielgerichteter und effizienter eingesetzt und auf besondere Zielgruppen konzentriert werden. Daneben müssen Kompetenz und Bereitschaft zur Eigenverantwortung in der Bevölkerung gestärkt werden. Die Verantwortlichkeiten für Prävention und Gesundheitsförderung sind auf Bund, Länder, Gemeinden, die von den Sozialpartnern getragene Selbstverwaltung sowie freie Träger und Unternehmer verteilt. Umso mehr sind bei gemeinsamen Zielsetzungen eine klare Aufgabenverteilung und die Kooperation aller Beteiligten notwendig.

Grundsätzlich steht fest, daß Ärzte in kaum einem anderen Bereich der Gesundheitsvorsorge über effektivere Instrumente verfügen als bei der Durchführung von Impfungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Deshalb unterstütze ich mit allem Nachdruck Maßnahmen zur Erhöhung der Impfbeteiligung. Denn davon hängt es ab, ob es uns gelingt, auch heute noch weit verbreitete Krankheiten wie z. B. Masern oder Hepatitis B zurückzudrängen, oder das Wiederauftreten von Krankheiten wie z.B. Diphtherie zu verhindern. Das gelingt allerdings nur, wenn alle Beteiligten gemeinsam an diesem Ziel arbeiten. Ich freue mich sehr darüber, daß auf der letzten Gesundheitsministerkonferenz im Juni dieses Jahres für die vom Bundesministerium für Gesundheit initiierten Maßnahmen zur besseren Bekämpfung von Masern Unterstützung signalisiert worden ist. Dieses Programm soll gemeinsam von den Bundesbehörden, dem öffentlichen Gesundheitsdienst, den Krankenkassen, der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und weiteren Beteiligten getragen werden. Ich bin davon überzeugt, daß es sich lohnt, auf diesem Weg fortzufahren und sich auch für andere Krankheiten konkrete Präventionsziele zu setzen. Das alles setzt allerdings voraus, daß auf dem Gebiet des

Impfwesens in Deutschland die erforderlichen Maßnahmen und Verantwortlichkeiten sowie Zuständigkeiten auch in der gesetzlichen Krankenversicherung deutlicher benannt, Aktivitäten konzentriert und harmonisiert werden. Durch solche gemeinsamen Anstrengungen aller Beteiligten können noch effizientere Maßnahmen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten gefunden werden. Forderungen nach Einführung einer staatlichen Impfpflicht lehne ich allerdings ab. Von der Möglichkeit des Bundesgesundheitsministers und der Ländergesundheitsminister nach dem Bundesseuchengesetz Schutzimpfungen anzuordnen, ist seit Aufhebung der Pockenschutzimpfpflicht kein Gebrauch gemacht worden. Zu Recht, denn diese rechtliche Möglichkeit sollte auf den extremen Ausnahmefall höchster Gefährdung für die Allgemeinheit beschränkt bleiben. Realistisch und notwendig sind dagegen neue Überlegungen zur Förderung der Impfbeteiligung in Deutschland.

Ich gehe davon aus, daß von diesem gesundheitspolitischen Kolloquium des Robert Koch-Institutes neue Impulse für die gemeinsame Aufgabe ausgehen werden, Infektionskrankheiten zu bekämpfen und zu verhüten.

R. Grupp • Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

Schutzimpfungen in Deutschland

Wachsende Bedeutung der Infektionskrankheiten

Im Jahre 1996 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Weltgesundheitsbericht in fast dramatischer Weise in Erinnerung gebracht, daß die Infektionskrankheiten für die Weltbevölkerung mehr denn je eine ernsthafte Bedrohung sind. Weltweit verursachen Infektionskrankheiten die meisten Todesfälle unter jüngeren Menschen. Mindestens 17 Mio. Menschen, darunter mehr als 9 Mio. Kinder, wurden nach dem Bericht der WHO im Jahre 1995 Opfer von Infektionskrankheiten. In den letzten Jahren sind weltweit mindestens 30 neue Infektionskrankheiten bekannt geworden. AIDS steht nicht allein.

In der Bundesrepublik hat zuletzt die Denkschrift der Rudolf Schülke-Stiftung Aufsehen erregt. Sie zeichnet die seit etwa zehn Jahren international geführte Debatte über die Zunahme von Infektionskrankheiten und die Wege zu ihrer Eindämmung nach. Die Denkschrift schätzt, daß auch in der Bundesrepublik 25 bis 30% aller Diagnosen und Behandlungen in der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung auf Infektionskrankheiten oder auf infektiösen Komplikationen bei anderen Grundkrankheiten beruhen.

Infektionskrankheiten sind in der Bundesrepublik noch nicht besiegt

Die Hoffnung der 70er Jahre, in der Bundesrepublik seien Infektionskrankheiten dank hochwirksamer Impfstoffe oder Chemotherapeutika und durch generelle Verbesserungen der Hygiene besiegt, hat sich als trügerisch erwiesen. Trotz vieler Erfolge bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten bleibt die Bundesrepublik durch ihre weltweite Ausbreitung akut gefährdet. Wesentliche Gründe sind der Wegfall von Grenzen, die verstärkte private und geschäftliche Reiseaktivität vieler Deutscher in immer fernere Gebiete, die Flüchtlings- und Krankenströme und Aufenthalte von Menschen in Deutschland aus Ländern, in denen Infektionskrankheiten noch endemisch sind.

Neue gesundheitspolitische Prioritätensetzung

Diese Entwicklung hat für die Gesundheitspolitik Konsequenzen. Prävention und die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, die eine zeitlang im Vergleich zu den chronischen Krankheiten in den Hintergrund traten, müssen wieder ein gleichgewichtiger Schwerpunkt der staatlichen und der von der Selbstverwaltung getragenen Gesundheitspolitik werden.

Mit dieser Zielsetzung wurde 1994 am Robert Koch-Institut eine neue infektionsepidemiologische Einheit geschaffen. Gleichzeitig ist in enger Abstimmung mit den Bundesländern und den Fachgesellschaften ein neues Infektionsschutzgesetz vorbereitet worden, das zu Beginn der nächsten Legislaturperiode in das förmliche Gesetzgebungsverfahren eingebracht wird. Das neue Infektionsschutzgesetz soll unser aus den 60er Jahren stammendes veraltetes Seuchen-

Dr. Rudolf Grupp
Ministerialdirektor im Bundesministerium für Gesundheit, Am Probsthof 78a, D-53121 Bonn

recht ablösen, das noch primär auf staatlicher Kontrolle und Überwachung und weniger auf dem Gedanken der Prävention beruht. Das Robert Koch-Institut soll bei der Prävention und bei der Infektionsbekämpfung die Funktion eines nationalen Koordinierungszentrums übernehmen. Das Robert Koch-Institut wird für die Bundesrepublik der fachliche Ansprechpartner in der internationalen Zusammenarbeit sein. Grundlage der Arbeit des Robert Koch-Instituts muß allerdings ein kooperierendes Netzwerk von Fachleuten in den Bundesländern sein. Nicht Zentralisierung, sondern Kooperation von zentralen und dezentralen Strukturen ist die Devise des neuen Infektionsschutzgesetzes. Wir brauchen bei der Infektionsbekämpfung klare Aufgabenverteilungen, Kooperation und Koordinierung.

Schutzimpfungen müssen ausgebaut werden

Im Kampf gegen die Infektionskrankheiten sind Schutzimpfungen unverzichtbar. Impfungen sind bei vielen Krankheiten die wirksamste Prävention. In kaum einem anderen Bereich der Gesundheitsvorsorge verfügen die Ärzte über effektivere Präventionsinstrumente. Das Ziel der WHO, wonach bis zum Jahre 2000 in Europa keine einheimischen Fälle von Kinderlähmung, Diphtherie, Neugeborenentetanus, Masern, Mumps und Röteln mehr vorkommen sollen, muß Grundlage auch einer gemeinsamen gesundheitspolitischen Zielsetzung in der Bundesrepublik Deutschland sein.

Voraussetzung ist eine drastische Steigerung der Impfbereitschaft. Die Impfbeteiligung in Deutschland ist insbesondere bei Masern/Mumps/Röteln-impfungen der Kinder mit durchschnittlich 50 bis 75% Impfbeteiligung und bei der Diphtherie/Tetanus-Auffrischungsimpfung für Erwachsene eindeutig zu gering. Nur noch 30% der Erwachsenen sind ausreichend geimpft. Wirksame Abhilfe kann nur eine Konzertierte Aktion aller Beteiligten schaffen, an der sich Bund, Länder und Kommunen, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Krankenkassen beteiligen. Eine Schlüsselstellung nimmt die Ärzteschaft ein.

Die heutige Veranstaltung soll ein wichtiger Schritt zur Vorbereitung einer breitangelegten Konzertierten Aktion sein. Lassen Sie uns offen und transparent über alle Probleme reden, die aus der Sicht der hier Beteiligten auf dem gemeinsamen Weg noch zu beseitigen sind. Wenn wir uns in der Zielsetzung einig sind, nämlich die Impfbeteiligung in Deutschland drastisch zu steigern, werden wir auch Wege finden, wie wir dieses Ziel in einer arbeitsteiligen und gemeinsamen Anstrengung erreichen können. Ein gesetzlicher Impfzwang steht dabei nicht zur Diskussion, wohl aber die Frage, ob die Rahmenbedingungen und die Anreize für die Prävention insgesamt ausreichend sind. Wir alle kennen die Vorteile unseres föderativ aufgebauten und gegliederten Gesundheitssystems. Es ermöglicht Kreativität, Innovation und Wettbewerb.

Wir alle kennen aber auch die Gefahren, wenn es um die Verwirklichung gemeinsamer und übergreifender gesundheitspolitischer Zielsetzungen geht: Institutionelle Interessen und finanzielle Überlegungen hemmen nicht selten eine gemeinsame zielgerichtete Aktivität.

S. Dittmann · WHO Regionalbüro Europa, Kopenhagen

Zielsetzung für den Beitrag industriell hochentwickelter Länder zur Impfprävention

Industriell hochentwickelte Staaten, darunter auch Deutschland, tragen eine besondere Verantwortung im Bereich der Impfprävention. Aus meiner Sicht sind mehrere Aufgaben für ein hochentwickeltes Industrieland auf diesem Gebiet zu lösen, die in zwei große Komplexe gegliedert sind: Zum einen – und das ist der prioritäre Komplex – ist dies der Schutz durch Impfungen im Inland, zum anderen haben industriell hochentwickelte Länder aber auch internationale Verpflichtungen zu erfüllen. Wenn ich die sich daraus ergebenden acht Aufgaben durchgehe, so ist die erste Aufgabe der Schutz der Bevölkerung des Landes vor impfpräventablen Krankheiten. Da ist zweitens der Schutz vor der Ausbreitung importierter Infektionskrankheiten, d.h., es muß eine Barriere errichtet sein, die garantiert, daß sich eine eingeschleppte Erkrankung nicht weiter ausbreiten kann. Wir müssen ferner dafür sorgen, daß die Bürger unseres Landes, die ausreisen, vor Ansteckung im Ausland geschützt sind, und wir brauchen viertens eine adäquate Surveillance als Basis für ein Impfprogramm, dessen Design und Modifizierung. Das sind die Aufgaben im Inland

Prof. Dr. Sieghart Dittmann
WHO Regionalbüro Europa, Immunization and Vaccine Programme (IVP), Scherfigsvey 9, 2100 Copenhagen, Dänemark

und diese sind sehr eng verbunden damit, daß wir diesen Schutz auch unter kosteneffektiven Gesichtspunkten betrachten müssen. Wir wissen, daß industriell hochentwickelte Länder einen sehr hohen Anteil ihres Bruttosozialproduktes für Gesundheit ausgeben. Dieser Anteil schwankt zwischen 7 und 14% – ich glaube, die Amerikaner liegen mit 14 oder 15% am höchsten – und wir müssen berücksichtigen, daß im Rahmen der Ausgaben für Gesundheit Impfprogramme ganz besonders kostenintensiv sind. Aus diesem Grunde verdienen sie prioritäre Erwähnung auch unter diesem Gesichtspunkt.

In Hinblick auf den zweiten Komplex, die Erfüllung internationaler Verpflichtungen, sind eindeutig die reichen Länder gefordert: Wer soll es tun, wenn nicht sie? Wir müssen an globalen Impfprogrammen mitwirken und in diesem Rahmen auch internationale Solidarität beweisen. Wir müssen auch vermeiden, daß wir die Programme anderer Länder durch unsere unterentwickelten Aktivitäten gefährden: Vermeidung der Gefährdung von Impfprogrammen anderer Länder durch Krankheitsexport in diese Länder. Wir müssen außerdem als ein industriell hochentwickeltes Land, wie alle hochentwickelten Länder, einen adäquaten Beitrag zur Erforschung, Entwicklung und Einführung neuer und verbesserter Impfstoffe leisten.

Schutz der Bevölkerung des Landes vor impfpräventablen Krankheiten

Der Schutz der Bevölkerung des Landes vor impfpräventablen Krankheiten, Vermeidung von Erkrankung und Tod durch endemische Infektionskrankheiten und der Schutz vor Ausbreitung importierter Infektionskrankheiten wird durch moderne Impfprogramme für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gewährleistet. Moderne Impfprogramme existieren v.a. in Großbritannien, in den Niederlanden, in Kanada, in den skandinavischen Ländern und in den USA. Das sind aus meiner Sicht die Vorbildprogramme industriell hochentwickelter Länder und wenn wir uns das deutsche Programm unter diesem Aspekt betrachten, so haben wir ein durchaus vergleichbares modernes Programm. Wir haben einen Anstieg des Impferfassungsgrades in den letzten Jahren, dieser ist aber noch verbesserungsbedürftig. Und wir haben insbesondere starke Mängel bei Impfungen im Erwachsenenalter. Beim Erwachsenenimpfschutz gegen Diphtherie und Tetanus, gegen Influenza und Pneumokokken-Erkrankungen stehen wir erst am Anfang.

Eine effektive Surveillance ist die Basis für Impfprogramme, deren Design und Modifizierung. Hierfür gibt es gute Programme in Großbritannien, Skandinavien und den USA. Wir wissen aber auch, daß in unserem Land die Surveillance sehr stark verbesserungsbedürftig ist. Es ist darauf hinzuweisen, daß das neue Infektionsschutzgesetz und die Restrukturierung des Robert Koch-Instituts dafür bessere Voraussetzungen schaffen werden.

„Bei ungenügender Barriere des Impfschutzes können sich schwere Epidemien entwickeln."

Ich will Ihnen noch einige Beispiele geben bezüglich des Schutzes vor Ausbreitung importierter Infektionskrankheiten. Das ist zum einen die Darstellung der Diphtherie-Epidemie in der früheren Sowjetunion. Sie wissen, daß sich dort von 1990 bis zum jetzigen Zeitpunkt die größte Diphtherie-Epidemie im Zeitalter der Diphtherie-Impfung abgespielt hat, die insgesamt zu mehr als 150 000 Erkrankungen bis zum heutigen Zeitpunkt geführt hat und zu mehr als 5000 Todesfällen. Wie ist es zu dieser Epidemie gekommen?

Es begann wahrscheinlich mit der Einschleppung durch die Sowjetarmee, die aus Afghanistan zurückgekehrt war. Sie traf auf ein im Umbruch befindliches Land mit dadurch bedingter niedriger Durchimpfungsrate. Im Durchschnitt waren damals noch 60% der Kinder gegen Diphtherie geschützt, wobei 60% bedeutet, daß es Schwankungen nach oben und unten gab und daß es in machen Distrikten nur 20–30% gewesen sind. Und sie traf auf ein Gesundheitswesen, das nicht mehr angemessen antworten konnte. Normalerweise werden solche Erkrankungen, wenn sie ausbrechen, gekontert. Aber diese Möglichkeit war in den Wirren dieser Zeiten nicht möglich und aus diesem Grunde kam es zu dieser großen Epidemie. Es zeigt, daß die Barriere nicht gehalten hat und die antiepidemischen Maßnahmen nicht rechtzeitig durchgeführt wurden.

Ein zweites Beispiel ist die Polioepidemie vor zwei Jahren in Albanien. Der Impfschutz gegen Poliomyelitis war in Albanien schlecht entwickelt, weil insbesondere die Kühlkette praktisch nicht vorhanden war. Eingeschleppt, das ist molekularbiologisch nachgewiesen worden, wurde dieser Stamm aus Südostasien. So kann sich bei ungenügender Barriere des Impfschutzes eine schwere Epidemie entwickeln.

Kosteneffektiver Schutz der Gesundheit

In vielen Staaten, in erster Linie den USA, gibt es sehr genaue Kosten-Nutzen-Berechnungen für Impfprogramme. Wir wissen auch, daß in Deutschland Impfprogramme kosteneffektiv sind, das wurde am Beispiel der Einführung der Hepatitis-B-Impfung nachgewiesen.

„Impfprogramme sind die kosteneffektivsten Programme, die es auf dem Gebiet der Interventionsmaßnahmen gibt."

Wir wissen, daß uns die Hepatitis B in Deutschland an medizinrelevanten Kosten jährlich ungefähr 2 bis 3 Milliarden DM kostet, und wir wissen, daß wir mittelfristig letzten Endes diese 2 bis 3 Milliarden reduzieren können zu einem Aufwand, der die Hepatitis-B-Impfung auf lange Sicht kosteneffektiv im Verhältnis von 1:10 machen wird.

Erfüllung internationaler Verpflichtungen

Hinsichtlich der Mitwirkung an globalen Impfprogrammen verweise ich auf das Beispiel der Poliomyelitis. Als die Weltgesundheitsversammlung die Ausrottung der Poliomyelitis 1988 als Ziel

beschlossen hat, gab es in der Mehrzahl der Länder der WHO noch Poliomyelitis und Polio-Virus-Übertragungen. Und es gab damals ganz wenige Gebiete, aus denen keine Poliomyelitiserkrankungen mehr berichtet wurden, nämlich der nordamerikanische Kontinent sowie große Teile Mittel- und Westeuropas, Australien und Japan. Ansonsten war die Welt damals noch voll von Poliomyelitis. Wenn wir uns die gegenwärtige Situation anschauen, nachdem dieses Programm über zehn Jahre läuft, so kann man sehen, daß ein ungeheurer Fortschritt erzielt worden ist. Wir haben jetzt noch ein Polioproblem auf dem indischen Subkontinent und in Afrika, das mit Intensität angegangen wird. Dies zeigt, daß durch die Mitwirkung aller Länder an globalen Programmen sehr viel erreicht werden kann.

In analoger Weise soll ein globales Maserneliminationsprogramm in den nächsten Jahren durchgeführt werden. Man glaubt, daß man nach den Erfahrungen mit Pocken und Polio auch die Masern in den Griff bekommen kann. Ich nenne die USA als Vorbild, da sie fast alle diese Programme initiiert haben und auch einen großen Teil der Kosten beisteuern. Deutschland hat auch Verschiedenes getan: Wir haben die Diphtheriebekämpfung in der früheren Sowjetunion partiell unterstützt und wir arbeiten aktiv am Polioeradikationsprogramm mit.

„Durch die Mitwirkung aller Länder an globalen Programmen kann sehr viel erreicht werden."

Bei der Diphtherie-Epidemie hat die internationale Gemeinschaft mit einem Programm von 25 Millionen Dollar Impfstoffe zur Verfügung gestellt für diese Länder, ferner Antitoxin, Diagnostika u.a. Ich bin dankbar, daß ich dieses Programm koordinieren durfte. Es ist uns gelungen, diese Diphtherie-Epidemie durch internationale Solidarität zurückzudrängen. Beigetragen dazu haben neben vielen Ländern in erster Linie die USA, ferner die Japaner und Kanadier, die Nichteuropäer haben sich sehr um das europäische Problem gekümmert.

Ich möchte allerdings auch die Europäische Union sowie eine ganze Reihe von europäischen Ländern nennen, darunter auch Deutschland. Auf den Polioausbruch in Albanien hat die internationale Solidargemeinschaft ebenfalls sehr schnell reagiert, binnen kurzem ist es WHO und UNICEF gemeinsam gelungen, 1,2 Millionen Dollar zu mobilisieren, hauptsächlich aus Westeuropa, der Europäischen Union, aus Deutschland und den USA. Diese 1,2 Millionen Dollar sind für Massenimpfaktionen verwendet worden, ferner für Therapie und Rekonvaleszenz, so daß diese Epidemie ganz schnell in den Griff bekommen wurde. Dies verdeutlicht, daß internationale Verpflichtungen von Ländern dazu beitragen können, solche Epidemien sehr schnell zu stoppen.

Vermeidung der Gefährdung von Impfprogrammen anderer Länder durch Krankheitsexport

Ich muß hier die Masern aufführen und Deutschland eine Silbermedaille für Maserneinschleppung nach den USA verleihen. Die Amerikaner zeigen exakt, wo ihre importierten Masernerkrankungen herkommen. Bemerkenswert ist erst einmal, daß die Amerikaner im Jahre 1997 nur 138 Masernerkrankungen berichten. Es ist unvorstellbar, ein so großes Land und nur 138 Masernerkrankungen in einem Jahr. Diese wurden genau analysiert und es stellte sich heraus, daß 64 dieser Masernerkrankungen einheimische Masern gewesen sind und daß alle anderen, d.h. 74 (mehr als 50%) entweder im Ausland akquiriert (21), importierte Masernfälle oder sekundäre Masernerkrankungen als Folge importierter Erkrankungen waren. Wenn man nicht nur 1997 anschaut, sondern die Importe der Jahre 1980–1997, dann haben die Amerikaner in den ersten 13 Jahren ihre Masern in erster Linie aus Lateinamerika importiert, weil die Mehrzahl der in die USA Einreisenden aus diesen Ländern gekommen sind, v.a. aus Mexiko. Seit 1994 sind Einschleppungen aus Lateinamerika zu einer Seltenheit geworden, weil diese Länder gegen Masern hervorragend impfen.

Von 1991 bis 1996 haben sich dagegen Japan und Deutschland an die Spitze gesetzt. Bemerkenswert ist auch, daß das Vereinigte Königreich, das vorher auch noch eine Rolle als Einschleppungsland gespielt hat, seit 1995 nur noch zwei Masernfälle eingeschleppt hat. Warum? Weil sie die Masern im eigenen Lande stark zurückgedrängt haben. In diesem Zusammenhang werden wir bereits nicht nur von den Amerikanern angezählt, auch die Brasilianer sind jetzt schon der Meinung, ihre letzte große Epidemie sei durch Einschleppung aus Europa initiiert worden. Das muß nicht immer alles stimmen, aber es steht ja nicht nur die epidemiologische Auswertung dahinter, sondern es werden Masernstämme auch molekularbiologisch charakterisiert und die Amerikaner können sagen, dieser Genotyp kommt von daher und dieser von daher.

Neue Impfstoffe

Abschließend noch etwas zur Forschung: Es ist auch eine Verpflichtung für industriell hochentwickelte Länder, einen adäquaten Beitrag zur Forschung, Entwicklung und Einführung neuer und verbesserter Impfstoffe zu leisten. Die Schwerpunkte der nächsten Zeit sind: Tuberkulose, AIDS, akute respiratorische Erkrankungen, Malaria, Darmkrankheiten. Ich habe hier einige Länder als vorbildlich aufgeführt, die einen sehr großen Forschungsbeitrag leisten. In Deutschland ist der Beitrag partiell, es gibt einige Entwicklungen im universitären Bereich, in Bezug auf HIV ist auch das Paul-Ehrlich-Institut zu nennen. ❑

J. F. Hallauer • Universitätsklinikum Charité, Gesundheits-System-Forschung, Berlin

Rechtliche und ökonomische Hindernisse von Schutzimpfungen

Mein Thema lautet: Administrative Hindernisse für Impfungen. Ich werde mich im wesentlichen auf die Betrachtung von rechtlichen und ökonomischen Hindernissen beschränken, die dazu beitragen, daß wir keine guten Durchimpfungsraten in Deutschland erzielen, und die Bereiche nennen, in denen Aufholbedarf besteht. Zunächst folgt noch einmal eine Darstellung der WHO, die zeigt, welches Potential an Prävention hinter dem Impfkonzept steckt.

„Durch Impfungen können weltweit Millionen durch Infektionskrankheiten verursachte Todesfälle vermieden werden."

Die theoretische Zahl der Todesfälle, die wir durch Krankheiten erwarten würden, wenn nicht geimpft würde, wird den gegenwärtigen durch Impfung tatsächlich verhinderten Fällen gegenübergestellt. Die Krankheiten sind jeweils in Millionen Todesfällen pro Jahr weltweit dargestellt und für die einzelnen Impfungen den Prozentsatz der Verhinderung angegeben. Für Pocken, die ausgerottet sind, wären 5000 Todesfälle zu verzeichnen, für Polio rechnet die WHO mit 600 000 Todesfällen, von denen 85% vermieden werden. Dasselbe gilt für die 300 000 Todesfälle von Diphtherie, sie werden zu 85% verhindert.

Weltweit eine Million Todesfälle durch Keuchhusten, Verhinderungsgrad nur 65%, von 2,7 Millionen Todesfällen an Masern werden erst 60% verhindert und vom Tetanus neonatorum sind es ebenfalls 60%. Ein hohes Potential besteht bei der Hepatitis B, die 1,2 Millionen Todesfälle ohne Impfung kosten würde; wir liegen hier bei etwa 30% in der Verhinderungsrate, Tuberkulose ist mit 10% sehr gering. Gelbfieber spielt von der Mortalität weniger eine Rolle. In Zukunft wird durch Impfungen ein großes Potential der Verhinderung von Mortalität verfügbar. Die Durchfallerkrankungen und „Enteritic Fevers" mit drei Millionen Fällen, akute respiratorische Infektionen mit 3,7 Millionen Todesfälle hier sind, bisher lediglich einige ganz wenige in einigen Ländern durch HIB verhindert. Ein RSV-Impfstoff wird erwartet, der vielleicht 500 000 Leben retten könnte. Weiterhin steht Malaria auf der Agenda mit 2,1 Millionen Todesfällen, andere Parasitosen mit einer Million, HIV und andere STD mit 1,2 Millionen Todesfällen, und das Dengue-Fieber. Wir haben ein außerordentlich hohes Potential, durch Impfungen Krankheit und Tod zu verhindern. Es kann also gar keine wichtigere Aufgabe geben, als dieses Potential in unserem Land auch tatsächlich auszunutzen. Was hindert uns daran?

Rechtliche Hindernisse

Im öffentlichen Recht gilt das Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG), das mit § 14 die öffentliche Empfehlung, allerdings in Länderhoheit, angesiedelt hat und in den §§ 51, 52 die Schutzregeln für den Schadensfall. Dies deutet schon darauf hin, daß der Staat ein ganz besonderes Interesse hat, zu unterstützen, indem Impfen die einzige ärztliche Handlung ist, bei der ein Schaden, der möglicherweise entsteht, durch eine öffentlich rechtliche Regelung abgesichert ist. Es gibt das Problem der Harmonisierung der Empfehlungen der Bundesländer. Die Impfkommissionsempfehlungen haben keinen verbindlichen Charakter, sondern sie sind Empfehlungen einer Fachkommission, die sich an die obersten Landesgesundheitsbehörden richtet, und diese entscheiden, wann sie umsetzen und ob sie umsetzen. Abgesehen von FSME sind die Unterschiede der einzelnen Landesempfehlungen epidemiologisch nicht zu rechtfertigen. Es wird erwartet, daß das vorgesehene Infektionsschutzgesetz hier Abhilfe schafft.

Das BSeuchG ist hinsichtlich der Erfassung von Zielkrankheiten defizitär. Für einige Krankheiten gegen die wir impfen, ist noch nicht mal eine Meldepflicht etabliert. So kann die Beurteilung der Immunitätslage der Bevölkerung mit den Regeln des BSeuchG nicht ausreichend vorgenommen werden. Die Durchimpfungsraten werden nicht systematisch und zeitgerecht, nämlich kurz nach den Impfungen, erhoben. Im Schuleingangsalter, wenn bereits vor vier Jahren die Impfungen hätten komplettiert sein müssen, wird erstmals der Impfstatus erfaßt. Die Einheitlichkeit der Empfehlungen ist bisher am Föderal-

Dr. Johannes F. Hallauer
Universitätsklinikum Charité,
Gesundheits-System-Forschung,
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

lismus gescheitert, da die Bundesländer nicht zugestimmt haben, sich einer gesamtstaatlichen Impfempfehlung zu beugen oder sie mitzutragen. Man kann hoffen, daß die rechtlichen Erfordernisse bei der Novellierung des BSeuchG zum Infektionsschutzgesetz entsprechend umgesetzt werden.

Zweiter Bereich für Impfungen ist das Sozialgesetzbuch V, in dem die Regelung für die gesetzliche Krankenversicherung vorgegebeben werden. 85% der Impfungen finden im vertragsärztlichen Bereich statt. Für den vertragsärztlichen Bereich ist das Sozialgesetzbuch V die Leitlinie und keineswegs das BSeuchG. Wenn erwartet wird, daß unsere Vertragsärzte das Gros der Impfungen durchführen, müssen wir auch sehen, wie diese rechtlich vorgesehen und abgesichert sind. Und hier gilt die Situation, daß § 20 des SGB V den Krankenkassen freistellt, Impfungen als Satzungsleistungen vorzusehen. D.h. also, es ist ihnen nicht verboten, dieses zu tun, wenn sie es für sinnvoll halten, aber es ist die niedrigste Art der Verpflichtung der gesetzlichen Krankenkassen, die man sich auf rechtlichem Gebiet vorstellen kann.

„Es ist zu überlegen, ob der Stellenwert von Impfungen im Medizinbetrieb und für den Individualschutz des Versicherten rechtlich adäquat abgesichert ist."

Ich habe andere Regelungen herausgesucht, in denen der Gesetzgeber Leistungen der Krankenkasse verpflichtend gemacht hat. Pflicht sind zum Beispiel die Zahngruppenprophylaxe im § 21 oder die im § 22 SGB V vorgesehene Individualprophylaxe gegen Zahnerkrankung. Das macht 250 Millionen DM an Ausgaben pro Jahr aus. Es sind weiterhin die Vorsorgekuren für Mütter, die Empfängnisverhütung, Schwangerschaftsabbruch und Sterilisation – Ausgaben 350 Millionen DM. Die Gesundheitsuntersuchung nach § 25, die verpflichtend ist für die Krankenkasse, 1 Milliarde 95 Millionen DM Ausgaben. Für die künstliche Befruchtung liegen keine Angaben über die Ausgaben vor; Bereiche wie Haushaltshilfe, Arbeitsbelastungsproben und Arbeitstherapie, nichtärztliche sozialpädiatrische Leistungen, Krankengeld bei Erkrankung eines Kindes, letztlich auch das Sterbegeld mit 1,6 Milliarden DM sind zu nennen. All dieses sind Leistungen, bei denen der Gesetzgeber gesagt hat, sie sind aus gesundheitsvorsorge- oder sozialpolitischen Gründen so wichtig, daß sie verpflichtend für die Krankenkassen in den Katalog der Leistungen im SGB V aufgenommen werden. Vom Stellenwert her mögen Sie selbst beurteilen, ob Impfungen den vorgenannten Bereichen, die alle ihre Berechtigung haben mögen, gleichkommen oder ihnen nicht sogar überlegen sind.

Impfungen sind nur „Kann-Leistungen" der Krankenkassen

Einen entscheidenden Nachteil außer der rechtlichen Qualität haben die Folgen der Regelung, Impfungen nur als „Kann-Leistungen" in den Satzungen der Krankenkassen zu verankern. Nämlich die Folgeregelung, daß damit Krankenkassen unterschiedliche Satzungen vorsehen oder in ihren Satzungen unterschiedliche Leistungen vorsehen und das ist der Fall. Das kann kassenartenunterschiedlich sein, es kann jedoch auch innerhalb der Kassen, wenn sie z.B. Landesgliederung haben, innerhalb der Länder unterschiedlich sein. Diese Kassen schließen Verträge mit den kassenärztlichen Vereinigungen, die für vertragsärztliche Regelungen zuständig sind. Wir haben 23 verschiedene KVen in Deutschland, die also jeweils mit ihren Verhandlungspartnern Krankenkassen Regelungen abschließen, wie in diesem Bereich Impfleistungen vergütet und honoriert werden. Damit haben wir die Möglichkeit einer derartigen Vielfalt von Erstattungsregelungen und von Vergütungsregelungen, daß keine einheitliche Praxissituation für den Arzt entsteht. Einmal kann er unterschiedlich mit seiner KV abrechnen, für Patienten von verschiedenen Versicherungen, muß er fragen, ob diese Versicherung denn nun auch die Impfleistung trägt. Dies wäre nicht der Fall, wenn wir zu einer Pflichtleistung der Impfungen im Sozialgesetzbuch kommen. Man muß dann aber sehen, daß automatisch in der Logik des Leistungskataloges und des Sozialrechtes nicht die ständige Impfkommission die Empfehlungen geben kann, sondern der Bundesausschuß der Ärzte-Krankenkassen darüber entscheidt, ob diese Leistungen im Bereich des Impfens nun von den Krankenkassen getragen werden dürfen oder nicht. Es sei denn, der Gesetzgeber würde auch noch den zweiten Schritt tun und festlegen, daß Impfungen gemäß der Empfehlung der ständigen Impfkommission von den Krankenkassen als Pflichtleistungen zu übernehmen sind.

Ökonomische Hindernisse

Es wird die Frage gestellt, ob wir uns Impfungen noch leisten können, denn die neuen Impfungen werden teurer. Wir haben im Moment die Situation, daß 800 Millionen DM für Impfstoffkosten pro Jahr ausgegeben werden und besteuern die Impfstoffe, wie auch andere Arzneimittel in Deutschland, mit dem vollen Satz der Mehrwertsteuer. Das heißt, nur für Impfungen hat der Staat im letzten Jahr mehr als 100 Millionen DM Mehrwertsteuer eingenommen. Von diesen 100 Millionen DM hätte man natürlich auch eine ganze Reihe Menschen impfen können. Nach einer Aufstellung der ABDA, dem Verbands der Apotheker, zeigt sich, wie in anderen Ländern der EU – nicht Entwicklungsländern – mit dem Steuersatz für Arzneimittel umgegangen wird. Belgien 6%, Dänemark ist das einzige Land, das wie Deutschland den Normalsatz hat; Finnland 12%, Frankreich 2,1%, Griechenland 8%, Großbritannien für Arzneimittel innerhalb des National Health Service 0%, Irland 0%, Italien 4%, Luxemburg 3%, Niederlande 8%, Österreich 20%, Portugal 5%, Schweden 0% für die Art der Arzneimittel, unter die Impfstoffe fallen. Das heißt, wir sollten hierzulande durchaus die Debatte führen. Eine Besteuerung dient wie bei Tabak, Alkohol und Benzin üblicherweise dazu, den Verzehr oder den Gebrauch dieser Güter einzuschränken. Wenn wir jedoch wollen, daß Impfungen entsprechend promoviert werden, ist es zumindest ein Hindernis,

wenn die volle Steuerlast auf Impfungen liegt.

Sprengen Impfungen den Rahmen der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung?

Wenn man die für 1996 angegebenen Daten der Leistungsausgaben des Gesamtsystems gesetzliche Krankenversicherung, die etwa 270 Milliarden DM betrugen, betrachtet, kann das mit nein beantwortet werden. Ärztliche Behandlungen in den Praxen der niedergelassenen Ärzte schlagen mit 40 Milliarden, das sind 14%, zu Buche, Arznei, Verband, Hilfsmittel insgesamt 51 Milliarden, Arzneimittel im engeren Bereich 33 Milliarden, die Krankenhausbehandlung 78 Milliarden, die Zahnarztkosten 15 Milliarden. Die Impfstoffkosten liegen unter 3% der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittel und 0,3% der Gesamtausgaben. Dieser Prozentsatz ist zwar dramatisch angestiegen, ist aber sicherlich in seiner Dimension häufig überschätzt worden. Auf der anderen Seite wird zuwenig debattiert, inwieweit durch Infektionskrankheiten dem System Kosten entstehen.

„Impfungen stellen mit einem Anteil von 0,3% an den Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung keinen Kostenfaktor dar, der nicht finanzierbar wäre."

Ich will Ihnen kurz eine Untersuchung vorstellen, die wir im Institut für Gesundheits-System-Forschung in Kiel zu den Kosten der Influenza-Epidemie 1995/96 gemacht haben. In diesem Rahmen wurden bei einer Betriebskrankenkasse alle Daten der Arbeitsunfähigkeiten von über 3000 dort aktiv beschäftigten Versicherten angeschaut. Eine zweite Analyse wurde in Arztpraxen durchgeführt. Knapp 300 Fälle von Influenza konnten ausgewertet werden. In dieser Firma in Norddeutschland, die 3000 Beschäftigte hat, fielen aufgrund von Grippe und sonstiger akuter respiratorischer Erkrankungen 3700 Arbeitsunfähigkeitstage an. Unter Berücksichtigung der üblichen atemwegsbedingten Ausfallrate sind 1900 Arbeitsunfähigkeitstage auf die Grippeepidemie zurückzuführen. Unterstellt man nun einen Produktionsausfall pro Tag, berechnet mit dem Bruttotagesentgelt, – das berücksichtigt nicht die Lohnnebenkosten und das berücksichtigt nicht, daß es Firmen gibt, in denen ein Arbeitnehmer eine höhere Produktivität hat, als das, was er an Arbeitslohn erhält – dann ergibt die Berechnung des Produktionsausfalls dieser Firma mit ihren 3000 Mitarbeitern Kosten von über 300 000 DM. Unterstellt, die Versicherten dieser Betriebskrankenkasse wären nun alle geimpft worden – zu 100% – so würden an Impfstoffkosten 11,73 DM/Person entstehen. Die ärztliche Leistung, die sich aus Erstberatung oder Zweitberatung oder auch der Impfziffer 8900 oder der 8901 ergibt, beträgt pro Kopf 13,00 DM. Die Durchführung des Impfens – nicht durch einen Betriebsarzt – sondern im vertragsärztlichen System, hätte Kosten von 25,00 DM/Kopf erfordert. Die kürzliche Epidemie hat dieser Firma aber schon 90,00 DM pro Versicherten ohne die ärztlichen Leistungen, ohne die direkten Kosten erbracht, d.h., für den Aufwand von fünf Jahren Durchimpfung hat diese eine Grippeepidemie Kosten verursacht. Wenn man sich anschaut, was die Ärzte in den Praxen gemacht haben, was sie an Untersuchungen durchgeführt haben, an Laborverordnungen, an Arzneimittelverordnungen, so stellt man fest, daß die ärztliche Leistung pro Patient in dieser Grippe-Epidemie 46,00 DM betrug.

Die verordneten Arzneimittelkosten – hier ist nicht einbezogen, was der Patient selbst noch aus der eigenen Tasche bezahlt hat – beliefen sich auf 33,00 DM. Aufgrund der Hochrechnung nach den Daten der zusätzlichen Arztbesuche, die es während der Epidemie gegeben hat, ergeben sich bundesweit Kosten der ärztlichen Leistung von 397 Millionen und zusätzlich Arzneimittelkosten von 280 Millionen, Gesamtkosten der direkten Kosten dieser Epidemie in dem Zeitraum 1995/96 allein 680 Millionen DM. Schwerer ins Gewicht fallen jedoch die indirekten Kosten, die durch die Arbeitsunfähigkeit entstehen. Wenn wir den engeren Bereich der Arbeitsunfähigkeit durch Grippe nach ICD, also speziell nur die Grippe als Grund sehen, dann zeigt sich ein Arbeitsunfähigkeits-, ein Krankenstand von 4,6%. Insgesamt waren etwa 10% der Bevölkerung in jenem Winter an Grippe erkrankt. Es ist also plausibel, daß 5% der Erwerbstätigen so stark erkrankt waren, daß sie nicht zur Arbeit gehen konnten. Landesweit ergeben 1,6 Millionen erkrankte Arbeitnehmer, die im Durchschnitt etwa sieben Tage erkrankt waren, mit dem Bruttotagesgehalt berechnet, einen Produktionsausfall von 1,8 Milliarden DM. Eine einzige Epidemie – eine einzige Krankheit.

Welche Entwicklung ist zu erwarten?

Ein Ansteigen der Impfzahlen auf etwa 39,5 Millionen Impfungen in Deutschland kann beobachtet werden.

„Würde man flächendeckend die Empfehlung der Ständigen Impfkommission umsetzen, müßten 74 Millionen Impfungen durchgeführt werden. Nur etwa die Hälfte der empfohlenen Impfungen wurden jedoch durchgeführt."

Die Ausgaben für Impfstoffkosten liegen z.Z. bei etwa 10 DM pro Kopf der Bevölkerung und Jahr. Bei Umsetzung der STIKO-Empfehlung wären 20 DM erforderlich. Ein Defizit besteht in der Abstimmung, in der Bestimmung der Schnittstellen, zwischen den beiden wesentlichen Bereichen, die für die Durchführung von Impfungen verantwortlich sind: dem öffentlichen Gesundheitsdienst, mit den entsprechenden Rechtsvorschriften und seinem Handeln und dem Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung und der Vertragsärzte. Es fehlt ein übergreifendes Gesamtkonzept. Dieses übergreifende Gesamtkonzept muß folgende Elemente enthalten:

- Zielvorgaben zu den entsprechend zu bekämpfenden Erkrankungen mit operativen Zwischenzielen, z.B. dem Erreichen von Durchimpfungsraten in bestimmten Zielgruppen;
- eine Gesetzgebung, die das Sozialrecht und das Seuchenrecht aufeinander abstimmt und klare Zuweisungen und verständliche Regelungen enthält, wer

für was zuständig ist, und die entsprechende Finanzverantwortung festlegt;
- eine epidemiologische Kontrolle der Zielkrankheiten;
- ein Monitoring der Impfungen;
- eine genaue Aufgabenbeschreibung und Abstimmung, auch im Einzelfall in der Region, in der Stadt, für das Gesundheitsamt, für die Vertragsärzte;
- sichere Finanzierungszusagen über die Leistungen der Länder, die Haushalte für den öffentlichen Gesundheitsdienst;
- verläßliche Vergütung der Vertragsärzte;
- Anreize, die Ansporn für Ärzte und für Versicherte sind, hohe Durchimpfungsraten zu erreichen.

Sie kennen das Beispiel, daß die Vergütung der britischen Ärzte, der GP, gekoppelt ist an den Durchimpfungsgrad der bei ihnen eingeschriebenen Patienten. Man kann sich durchaus vorstellen, daß man auch in Deutschland Anreize für Ärzte schafft. Man kann sich aber auch vorstellen, daß ein komplettiertes Impfbuch den Eltern einen finanziellen Bonus verspricht, um hier Anreize zu schaffen. Die Koordination dieser verschiedenen Verantwortlichkeiten und die Zusammenarbeit über die Sektorgrenzen im Gesundheitssystem hinweg ist dringend erforderlich. Diese Veranstaltung, die erste im nationalen Rahmen, sollte Ausgangspunkt der zukünftigen Zusammenarbeit sein. ❑

A. Hoffmann-Goldmayer · Kassenärztliche Vereinigung Südwürttemberg, Reutlingen

Aufgabe und Verantwortung der niedergelassenen Ärzte bei Impfungen

85 % aller Impfungen finden in den Praxen niedergelassener Ärzte statt. Als niedergelassener Arzt und darüber hinaus als zweiter Vorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Südwürttemberg möchte ich weniger die schon angesprochene Frage der medizinischen Notwendigkeit von Impfungen diskutieren, als vielmehr das Postulat beleuchten, daß auch und gerade im Bereich von Impfungen eine angemessene Honorierung der Ärzte notwendig ist. Dieses will ich nicht nur mit der populistischen Worthülse, „es muß mehr Geld ins System", beschreiben, sondern auch selbstkritisch versuchen, hausgemachte Probleme darzustellen, die sich exemplarisch übrigens im Bereich Impfwesen aufzeigen lassen.

Ich möchte dieses als allgemein ärztlich tätiger Praktiker pragmatisch machen. Eingeweihte werden sich spätestens jetzt fragen, weshalb ausgerechnet ein hausärztlich tätiger Vertreter einer der kleinen KV sich zu dieser Thematik hier und heute äußert. Insider allerdings wissen, daß unsere KV bereits im Jahre 1992 mit den Vertragspartnern im Primärkassenbereich eine Impfvereinbarung geschlossen hat, die heute noch in der Bundesrepublik beispielgebend ist und Vorbildcharakter hat. Danach werden Impfleistungen mit einem selten gewordenen festen DM-Betrag unter der Prämisse bereinigter Kopfpauschalen im Rahmen der Gesamthonorierung vergütet. Impfungen sind danach sogenannte ausgedeckelte Leistungen oder werden in der gültigen Sprachregelung des SGB V als „besonderer Versorgungsbedarf" definiert.

„Der vorausschauende Rahmenvertrag der KV Südwürttemberg mit den Primärkassen gewinnt in einer Zeit, die durch Budgetierung und Komplexierung des ärztlichen Alltages eine neue Gewichtung erfährt, wegweisende Bedeutung."

Dadurch sind Impfleistungen der vertragsärztlichen Farbenlehre nach grün, gelb oder rot nicht unterworfen, sondern werden hiervon – übrigens derzeit für mich unverständlicherweise noch als einzige Präventionsmaßnahme – im Sinne einer echten Einzelleistung in DM vergütet. Dieses gilt für 13 Einzelimpfungen ebenso wie für zugelassene Mehrfachseren. Unter Berücksichtigung des aktuellen „einheitlichen Bewertungsmaßstabes" (EBM) und in Kenntnis vieler Honorarverteilungsmaßstäbe in dieser Republik, sind nach meiner Auffassung derzeit drei Vergütungsvarianten für Impfungen möglich. Diejenigen von Ihnen, die nicht tagtäglich mit der ärztlichen Honorierung zu tun haben, werden auch nach meinen Ausführungen noch Schwierigkeiten haben, diese nachzuvollziehen, da dieses System eigentlich ein Nicht-Insider nicht nachvollziehen kann.

Dr. Achim Hoffmann-Goldmayer
Kassenärztliche Vereinigung Südwürttemberg,
Haldenhau-Str. 11, D-72770 Reutlingen

Lassen Sie mich die drei Varianten erläutern:

1. Erste Möglichkeit (wie in Südwürttemberg praktiziert): echte Einzelleistungsvergütung, wobei die Kopfpauschalen bereinigt werden. Damit wird das Morbiditätsrisiko, d.h. die notwendigen Impfungen, ohne jede Abstriche von den Kostenträgern vergütet. Es besteht demnach keine Mengenbegrenzung als logische Konsequenz.

2. Alternativ hierzu ist eine Vergütung im sogenannten „roten" Bereich der Praxisbudgets möglich. Danach trägt das Morbiditätsrisiko, wiederum also die Zahl der tatsächlich angefallenen Impfungen, ausschließlich die Ärzteschaft. Die betriebswirtschaftlich kalkulierte Honorierung der Impfleistung mit 130 Punkten wird mit dem jeweils gültigen Punktwert multipliziert. Mir ist augenblicklich keine KV bekannt, die hierfür tatsächlich 10 Pfennige ausbezahlt, d.h. den rechnerischen Betrag von 13,00 DM auch erreicht. Vielmehr weichen die KV-spezifischen Punktwerte sehr deutlich hiervon ab, Vergütungsbeträge in Höhe von DM 5,00 werden dadurch durchaus erzielt. Ein derartiges Vorgehen muß dem Impfen kontraproduktiv entgegenstehen.

3. Eine weitere Budgetierung wird durch Fallbegrenzungsregelungen erreicht, die in vielen Honorarverteilungsmaßstäben ausgewiesen sind. Erschwerend zu der Regelung unter 2. kommt hinzu, daß Bezüge zu Vorjahresquartalen hergestellt werden und Überschreitungen nicht nur abbudgetiert, sondern darüber hinaus überhaupt nicht mehr vergütet werden. Wurden beispielsweise im Vergleichsquartal des Vorjahres in einer Praxis 100 Impfungen abgerechnet, und beträgt die aktuelle Zahl der Impfungen 110, wird diese Überschreitung entweder nur noch mit einem geringen Prozentsatz oder ganz stringent überhaupt nicht mehr honoriert.

Gewollte und unstrittig eigentlich förderungswürdige Prävention – somit insbesondere auch das Impfen – wird damit unter einem solchen System nahezu ad absurdum geführt. Wir als Vertragsärzte werden bereits im Bereich unserer kurativen Tätigkeit gegenwärtig um etwa 13% unserer Leistungserbringung gekürzt. Insoweit bringe ich meinen Kolleginnen und Kollegen sehr wohl Verständnis entgegen, ein begrenztes Honorarkontingent primär zur unumgänglich notwendigen und unserem Selbstverständnis ärztlicher Versorgungstiefe auch entsprechenden Behandlungen von Krankheiten primär im kurativen Bereich zu verwenden. Ethisch konform, betone ich, behandeln wir weit entfernt von einer angemessenen Honorierung ärztlichen Handelns und müssen wider unsere Überzeugung auf die Gängelung eines Budgets mit Prioritätensetzung gerade im kurativen Bereich zu Lasten der Prävention reagieren.

„Das Nachlassen im Bereich der klassischen Prävention wird zu einem finanzpolitischen Bumerang. Demgegenüber selbst die Verordnung von Viagra zu Lasten der Krankenkassen vergleichsweise zur Konfirmationsveranstaltung werden könnte."

Unsere südwürttembergischen Zahlen mit der oben genannten beispielgebenden Regelung sprechen im Gegensatz dazu eine andere Sprache. Wir haben im Jahre 1997, in dem die Praxisbudgets erstmals Gültigkeit hatten, einen weiteren erheblichen Anstieg mit durchschnittlich 13% mehr an Impfungen über alle Bereiche. Der aktuelle Vergleich 1/97 zu 1/98 weist sogar Steigerungsraten im Bereich der Impfungen von 77% in den pädiatrischen Praxen und über 50% bei Allgemeinärzten aus. Fast die Hälfte der kinderärztlichen Kontakte mit Patienten führt zu einer Impfung, im allgemeinärztlichen Bereich sind es 12%. Die höchsten Steigerungsraten sehen wir bei der Hepatitis-B-Impfung und genauso bei der Influenza, die im Jahre 1995 mit 24 000 und 1997 mit 40 000 Impfungen zu Buche schlugen.

Aber nicht nur der monetäre Blickwinkel behindert nach meinem festen Dafürhalten das Syndrom Impfmüdigkeit, welches wir auch in unseren Arztpraxen erkennen und dargestellt bekommen. Eines der hausgemachten Probleme ist die unterschiedliche Abrechenbarkeit von Impfungen im Bereich der Primärkassen gegenüber den Ersatzkassen. Nur im Primärkassenbereich haben wir 18 verschiedene Impfziffern, die eine Vergleichbarkeit der einzelnen Impfungen über die KVen in dieser Republik verhindern.

Daneben sind die vorhandenen Impfregelungen ebenfalls unterschiedlich. So können bei uns z.B. alle Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr gegen Hepatitis B, in anderen Regionen aber nur bis zum 12., 13. oder 14. Lebensjahr zu Lasten der Kostenträger geimpft werden. Auf die ebenfalls unterschiedlichst praktizierten Vorgehensweisen bei Reiseimpfungen bei den unterschiedlichen Kostenträgern mit Kostenerstattung von allen Leistungen, bis hin zur Ablehnung jeglicher Impfung einschließlich der Routineimpfungen sei nur am Rande hingewiesen.

Arzneimittelbudget und Richtgrößen stellen eine weitere Verunsicherung dar, die, wie wir alle wissen, in diesem Bereich keinen Platz hat. Diese Tatsache müssen wir bei den Ärzten immer wieder erneut promovieren, um dieser Fehlmeinung zu begegnen. Der Informationsbedarf hinsichtlich Sprechstundenbedarf und Impfvereinbarungen und Verordnungen von Seren muß weiter verbessert werden.

Lassen Sie mich andere Hemmnisse, gerade im Bereich der Impfwesens anführen. Hier möchte ich auf die haftungsrechtlichen Fragen des Arztes, insbesondere im Bereich der Aufklärung hinweisen, an das Polio-Urteil sei erinnert.

„Eindeutige und klare rechtliche Vorgaben, die zu einer juristisch eindeutig definierten Handlungsweise führen, sind zwingend nötig."

Ich weiß nicht, ob es im juristischen Bereich etwas der Evidence Based Medicine Vergleichbares gibt, aber praxisorientierte Jurisprudenz wäre für die Praxis gerade im Falle von Impfungen wünschenswert.

Standesrechtliche Probleme bedürfen ebenso einer dringenden Abklärung. Ich denke hier an Recallsysteme zu Impfungen. Die Juristen in unseren Kammern tun sich immer noch schwer, hier die Legitimation des Arztes zu definieren und damit die Komplettierung oder Auffrischung von Impfungen in seinem Patientenklientel sicherstellen zu können.

Ein derzeit noch gebräuchlicher, aber keiner Praxis-EDV gerecht werdender Impfausweis ist für eine nahtlose Dokumentation äußerst hinderlich.

„Die Forderung, wenigstens die Impfdaten auf die Chipkarte aufnehmen zu können, ist aus schwer verständlichen Gründen bisher an den Datenschützern gescheitert."

Fehlende klare Verantwortungsbereiche und die eingeklagte Kompetenzlosigkeit verschiedener Organisationen nebeneinander bedarf dringend eines Überdenkens, damit das Impfwesen nicht zur Spielwiese für merkantile Zwecke, aber auch besondere Eitelkeiten im medizinischen Bereich wird. Die Frage, inwieweit die arbeitsmedizinischen Sektoren hier mit einzubeziehen sind, werden von unserer Seite natürlich kritischer gesehen als von den beteiligten Kollegen. Aber ich denke, auch hier können wir zu einem Konsens kommen. Und schließlich, auch darauf wurde hingewiesen, die Empfehlungen und die immer wieder rasch sich ändernden Ausführungen der STIKO, und darüber hinaus davon abweichende Empfehlungen anderer Organisationen und das individuelle Impfschema der Länder müssen aufhören.

Ein Nachlassen ärztlichen Handelns in diesem Bereich hilft zwar momentane Finanzierungslücken zu schließen, um gleichzeitig allerdings viel größere Krater in der Zukunft aufzureißen. Nur der motivierte Arzt wird seinen autonomen Patienten für die Komplettierung des individuellen Impfschutzes gewinnen. Wir als Hausärzte in den Fachgruppen Pädiatrie, Allgemeinmedizin und die in diesem Bereich tätigen hausärztlichen Internisten sind die prädestinierten Impfärzte im tagtäglichen Umgang und in der persönlichen Problemkenntnis unserer Patienten. Um für alle Patienten, unabhängig vom Alter, alle notwendigen Impfungen sicherzustellen, sollte, wie ich meine, das südwürttembergische Modell für die gesamte Republik Gültigkeit gewinnen. ❑

J. Leidel · Gesundheitsamt der Stadt Köln

Rolle des Öffentlichen Gesundheitsdienstes im Rahmen der Qualitätskontrolle zum Impfwesen und zur Beseitigung von Impflücken

Möglichkeiten und Grenzen

Trotz insgesamt guter Akzeptanz der Schutzimpfungen in der Bevölkerung und trotz erheblicher Anstrengungen vieler unterschiedlicher Akteure ist die Beteiligung an bestimmten Schutzimpfungen in der Bundesrepublik – gerade auch im internationalen Vergleich – noch unbefriedigend. Dies betrifft z.B. die Impfungen gegen Masern-Mumps-Röteln, die Impfung der Jugendlichen gegen Hepatitis B und andere mehr. Diese nicht hinnehmbare Situation hat sicher zahlreiche, ganz verschiedene Gründe. Auf einen Grund möchte ich aber gerade vor dem Hintergrund nationaler Überlegungen zu Verbesserungen der Impfbeteiligung trotz möglicher Redundanzen nochmals besonders fokussieren. Ich meine die sowohl politisch-gesetzgeberische als auch wissenschaftliche Zersplitterung, die wir in diesem Bereich feststellen müssen.

Das Grundgesetz hat in unserem föderalen Staat zwar die Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten der konkurrierenden Gesetzgebung zugeordnet, aber in der Ausgestaltung der Details ist der Bund hier immer wieder auf die Zustimmung der Länder mit ihren gelegentlich zumindest im Detail voneinander abweichenden Auffassungen angewiesen. Soweit die Länder nun in die Umsetzung z.B. von Impfstrategien den Öffentlichen Gesundheitsdienst, den ÖGD, einbeziehen wollen, sind sie – besonders bei zunehmend konsequenterer Kommunalisierung der Gesundheitsämter – auf die Mitwirkungsbereitschaft der von Haushaltsdefiziten gebeutelten Kreise und kreisfreien Städte als den Trägern der Gesundheitsämter angewiesen. Dabei

Dr. Jan Leidel
Gesundheitsamt der Stadt Köln, Neumarkt 15–20,
D-50667 Köln

darf es angesichts der defizitären öffentlichen Kassen und des Ressourcenabbaus in den Gesundheitsämtern nicht verwundern, daß die Kommunen sich unter konsequenter Nutzung des Subsidiaritätsprinzips in dem Moment nach Möglichkeit aus der eigenen Impftätigkeit zurückgezogen haben, in dem die öffentlich empfohlenen Impfungen in die vertragsärztliche Versorgung der Bevölkerung überführt wurden, also ab Anfang der 80er Jahre.

Aber auch die fachlichen Aussagen unterschiedlicher Gremien zu den Schutzimpfungen stimmen nicht immer miteinander überein. Neben der Ständigen Impfkommission, die im geplanten Infektionsschutzgesetz wohl endlich eine gesetzliche Grundlage erhalten wird, äußern sich selbstverständlich und mit gutem Recht auch die unterschiedlichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere mehr oder weniger hierzu berufene Institutionen in nicht selten voneinander abweichender Weise. Und schließlich ist jeder impfende Arzt in weiten Grenzen auch wieder frei in seiner persönlichen fachlichen Einstellung zu den verschiedenen Impfungen.

Diese Zersplitterung führt einerseits zu Schwierigkeiten und Reibungsverlusten bei der Formulierung und Durchführung einer einheitlichen und in sich geschlossenen nationalen Impfstrategie und andererseits zu einer Verunsicherung der Bevölkerung durch unterschiedliche, mitunter widersprüchliche Informationen. Dabei muß hier nicht noch eigens darauf hingewiesen werden, daß unterschiedliche Aussagen zu Schutzimpfungen es manchen Vertretern der Medien – wobei ich hier die Fachjournalisten ausdrücklich ausnehmen möchte – nicht unerheblich erleichtern, diese Verunsicherung weiter zu schüren.

„Die Verständigung auf ein konsensgetragenes nationales Impfkonzept über die sektoralen Grenzen, politischen Ebenen und wissenschaftlichen Dispute hinweg ist notwendig."

Im Rahmen eines nationalen Konzepts kommen nach meiner Auffassung dem ÖGD und damit letztlich den Gesundheitsämtern vor Ort vor allem die beiden Funktionen zu, die im Titel meines Beitrags bereits anklingen:

Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die erste Funktion betrifft Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Die Umsetzung von Impfstrategien erfordert das koordinierte Zusammenwirken verschiedener Bereiche des Gesundheitswesens. Insoweit stellen sie eine klassische Gemeinschaftsaufgabe dar, bei deren Erfüllung abgestimmte und komplementäre Arbeitsteilung Vorrang vor dem Pochen auf Subsidiarität haben sollte. Solche Gemeinschaftsaufgaben bedürfen aber der Moderation vor Ort. Hierfür bietet sich der flächendeckend auf örtlicher bzw. regionaler Ebene präsente Öffentliche Gesundheitsdienst schon aufgrund seiner neutralen Position an. Außerdem ist der ÖGD aus seiner Struktur heraus in besonderer Weise geeignet, zentral formulierte Aussagen in die Peripherie zu transportieren und dort zu verdeutlichen.

Zusammen mit der niedergelassenen Ärzteschaft, den örtlichen Medien und anderen Partnern muß der ÖGD in der Bevölkerung für eine verstärkte Akzeptanz der Schutzimpfungen werben und gleichzeitig – wiederum mit den zuständigen Gremien der Ärzteschaft – Fortbildungs- und Qualitätssicherungsmaßnahmen organisieren. Unter Qualitätssicherungsaspekten ist es von vorrangiger Bedeutung, daß alle an der praktischen Umsetzung von Impfstrategien Beteiligten übereinstimmende und nur so auch wirklich überzeugende Auffassungen vertreten, die dem nationalen Konzept entsprechen. Um eine solche qualitätsgesicherte Abstimmung und Koordination tatsächlich zu erreichen, könnte die Bildung örtlicher bzw. regionaler Arbeitsgemeinschaften günstig sein.

„Die in der Vergangenheit vorhandene unfruchtbare Konkurrenz vor allem zwischen niedergelassener Ärzteschaft und ÖGD ist weithin der Bereitschaft zur kollegialen Kooperation gewichen."

Die äußeren Bedingungen für eine solche Moderatorenfunktion des ÖGD scheinen mir derzeit relativ günstig zu sein. Als Beleg für diese These nehme ich neben eigener Erfahrung aus der alltäglichen Arbeit vor allem das auf dem 97. Deutschen Ärztetag 1994 in Köln verabschiedete gesundheitspolitische Konzept der Deutschen Ärzteschaft mit seinem klaren Bekenntnis zu einem solchen Zusammenwirken.

In vielen Bundesländern werden ohnehin den Gesundheitsämtern derzeit solche Moderationsaufgaben übertragen und „runde Tische" oder andere Gremien erprobt, die unter Federführung des ÖGD zur Konsensfindung bei der Koordination gesundheitlicher Belange vor Ort beitragen sollen. Schließlich wird dem ÖGD sowohl von der Bevölkerung als auch von der Ärzteschaft und den anderen Beteiligten am Gesundheitswesen in Fragen der Schutzimpfungen wie überhaupt bei der Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten die notwendige Kompetenz für eine solche Rolle zugebilligt. Der mit einer solchen Koordinationsfunktion verbundene Aufwand ist nicht eben übermäßig groß, so daß ich Grenzen bei der Erfüllung dieser Aufgabe eigentlich nur in der Bereitschaft der übrigen Partner sehe, sich auf die Moderatorenfunktion des Gesundheitsamtes einzulassen. Aber aus den vorgenannten Gründen bin ich in dieser Hinsicht relativ zuversichtlich, vorausgesetzt, der ÖGD widmet sich auch tatsächlich dieser Aufgabe mit Engagement und Augenmaß.

Schließen von Impflücken

Der zweite Aufgabenbereich umfaßt das Schließen von Impflücken: Der ÖGD muß dabei zum einen im Rahmen einer mittlerweile vielerorts etablierten Gesundheitsberichterstattung Impflücken in bestimmten Bevölkerungsgruppen identifizieren und deren Schließung koordinieren. Neben den eigenen Daten, z.B. aus der Untersuchung von Kindergartenkindern und Schülern, ist der ÖGD dabei auch auf Informationen anderer Datenhalter, so z.B. der Krankenkassen oder der kassenärztlichen Vereinigungen angewiesen. Es ist aber auch durchaus vorstellbar, daß zur Feststellung von Impflücken eigene Erhebungen

durch den ÖGD in Zusammenarbeit mit der etwa bestehenden regionalen Impfarbeitsgemeinschaft durchgeführt werden. Zum anderen muß der ÖGD aber auch selbst als Leistungserbringer auftreten und Schutzimpfungen in komplementärer bzw. subsidiärer Weise überall dort anbieten, wo Zugangsbarrieren zum Regelsystem bestehen und daher eine aufsuchende und nachgehende Arbeitsweise notwendig ist. Dies gilt z.B. für sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen und Migranten. Aber auch dort, wo der ÖGD wegen eines besonderen Zugangs bestimmte Zielgruppen leichter und effektiver erreicht, sollte er komplementär zu den niedergelassenen Ärzten Impflücken schließen. Dies gilt wegen des privilegierten Zugangs des ÖGD zu Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen auch und gerade für die im Jugendalter notwendigen Impfungen.

Die Erfahrungen bei der Hepatitis-B-Impfung der Jugendlichen zeigen, ähnlich wie die Erfahrungen mit der früher grundsätzlich vorgesehenen Rötelnimpfung der präpubertären Mädchen, daß die Altersgruppe der Jugendlichen durch die niedergelassenen Ärzte weniger gut erreicht wird als Säuglinge und Kleinkinder. Hier könnte der ÖGD eine wichtige Funktion übernehmen und vor allem Lücken bei der Hepatitis-B-Impfung, aber auch bei der Auffrischung der Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Polio sowie bei der zweiten MMR-Impfung schließen.

Angesichts des zu beobachtenden Abbaus der personellen und materiellen Ressourcen im ÖGD wird allerdings die eigene Leistungserbringung beim Schließen von Impflücken neue Finanzierungswege notwendig machen. In einigen Bundesländern, wie z.B. Brandenburg oder Schleswig-Holstein, ist es mittlerweile gelungen, eine finanzielle Beteiligung der Krankenkassen an den Impfstoffkosten auch für die Impfungen durch den ÖGD zu erreichen. Gespräche, die ich mit Vertretern der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung auf Bundesebene führen konnte, haben mir gezeigt, daß auch dort ein Nachdenken über solche Lösungen kein Tabu darstellt. Allerdings werden hier sicher noch manche Verhandlungen geführt werden müssen.

Kölner Impftage – eine geglückte Kooperation

Zum Abschluß meiner Ausführungen möchte ich in aller gebotenen Kürze ein Beispiel dafür vorstellen, wie gerade durch eine geglückte Kooperation mehrerer Partner die Impfbeteiligung der Bevölkerung eindrucksvoll verbessert werden kann. Es handelt sich um die „Kölner Impftage", eine Idee, die nicht in Köln geboren, sondern von Duisburg übernommen wurde und die aus einer Kooperation von Apothekerschaft und einem Impfstoffhersteller entstand.

Die beteiligten Partner waren neben dem städtischen Gesundheitsamt der Apothekerverband, die Kreisstelle Köln der kassenärztlichen Vereinigung, drei Krankenkassen (AOK, IKK und Arbeitsgemeinschaft der Betriebskrankenkassen), Chiron Behring als Impfstoffhersteller, der Kölner Stadtanzeiger als wichtigste Tageszeitung der Stadt sowie die Ford-Werke als großer Arbeitgeber und Sponsor. Diese schlossen sich zu einer Arbeitsgemeinschaft „Kölner Impftage" zusammen und führten die Aktion gemeinsam durch.

Ziel der Aktion war es, insbesondere den Durchimpfungsgrad bei Erwachsenen zu verbessern. Zu diesem Zweck wurde für zwei Wochen an täglich wechselnden mobilen Infoständen vor allem informiert und beraten. Darüber hinaus wurden Eintragungen aus alten Impfbescheinigungen oder -büchern in neue internationale Impfausweise übertragen. Zur eigentlichen Durchführung der Impfungen verwiesen wir vorrangig an niedergelassene Ärzte. Allerdings erfolgten an einigen Beratungsstandorten auch unmittelbar Impfungen gegen Td sowie monovalent gegen Tetanus bzw. Diphtherie. Unter Federführung des Gesundheitsamtes verständigten sich alle Beteiligten auf einheitliche Aussagen zu Schutzimpfungen. Auf Pressekonferenzen und Telefonaktionen mit dem Kölner Stadtanzeiger wurde die Öffentlichkeit im Vorfeld aufmerksam gemacht. Eine zentrale Bedeutung hatten Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Apotheker sowie besonders für das jeweilige Assistenzpersonal.

Zur Evaluation wurde die Anzahl der vom Großhandel an die Apotheken abgegebenen Impfstoffdosen herangezogen. Dabei verglichen wir die Zahl der verkauften Dosen in den vier Monaten rund um die Aktion mit der in den entsprechenden Monaten des Vorjahres und die in dieser Zeit zu verzeichnende Veränderung in Köln mit derjenigen in einem Vergleichsgebiet (in etwa der Bereich der KV-Nordrhein ohne Köln). Wie der Abb. 1 zu entnehmen ist, sind in Köln im Rahmen der Aktion deutliche Zuwächse an durchgeführten Impfungen zu verzeichnen, während im Vergleichsgebiet teilweise sogar ein Rückgang erfolgte.

Ich denke, diese Ergebnisse zeigen, daß insbesondere Gemeinschaftsaktionen unter Mitwirkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes recht erfolgreich sein können. ❑

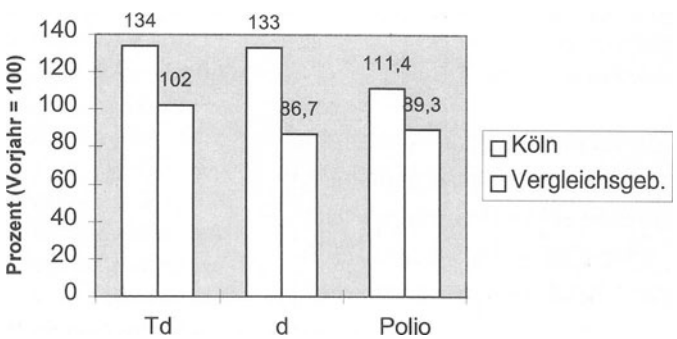


Abb. 1 ▲ **Veränderung der abgegebenen Impfstoffdosen gegenüber dem Vorjahr in Köln und Vergleichsgebiet**

H. von Prondzynski · Chiron Behring GmbH & Co, Marburg

Infektionsschutz: Die Maßnahmen der impfstoffherstellenden Industrie

Um den breiten Schutz der Bevölkerung vor Infektionskrankheiten zu ermöglichen, die durch Impfungen präventiv verhindert werden können, muß ein großes Spektrum von Impfstoffen zur Verfügung stehen. Primäre Aufgabe der Industrie, die Impfstoffe herstellt, ist es, diese in ausreichender Menge bereitzustellen. Für deren Anwendung sind Wirksamkeit und Verträglichkeit die wichtigsten Parameter. Impfstoffe müssen in dieser Hinsicht ständig weiterentwickelt werden. Beim modernen Hepatitis-A-Impfstoff beispielsweise konnte die Zahl der notwendigen Impfungen für einen langdauernden Impfschutz auf zwei Injektionen reduziert werden, auch gentechnologisch hergestellte Hepatitis-B-Vakzine und Konjugatimpfstoffe wurden in der Wirksamkeit verbessert. Heutige Tollwutimpfstoffe sind ebenso gut verträglich wie der konservierungsmittelfreie Diphtherie-Tetanus-Impfstoff. Innerhalb eines Jahres wird eine gentechnologisch hergestellte, rekombinante Pertussis-Vakzine zur Verfügung stehen, in vier bis fünf Jahren ein Influenza-Impfstoff auf Zellkultur anstelle der bisherigen Bebrütung auf Hühnerembryonen.

Easy to handle

Impfstoffe sollen auch leicht handhabbar sein, ein Thema, dem sich die Industrie immer wieder stellt. Die Einführung von Doppelklebeetiketten zur besseren Dokumentation von durchgeführten Schutzimpfungen im Impfausweis waren ein Schritt in die richtige Richtung, aber über moderne Datenträger kann noch wesentlich mehr erreicht werden. Impfstoffe werden heute in Fertigspritzen angeboten, Kombinationsimpfstoffe reduzieren die notwendigen Injektionen – gerade im Säuglingsalter – auf ein Minimum.

Gut Ding will Weile haben

Forschung ist dort am zeit- und kostenintensivsten, wo neue Impfstoffe für bisher nicht präventable oder schwer behandelbare Infektionskrankheiten entstehen. Die Neuentwicklung des Tuberkulose-Impfstoffs, an dem gerade geforscht wird, dauert mindestens zehn bis fünfzehn Jahre, innerhalb der nächsten sieben bis acht Jahre wird es voraussichtlich einen innovativen Hepatitis-C-Impfstoff, in absehbarer Zeit Impfstoffe gegen Borreliose, Pseudomonaden und *Helicobacter pylori* geben.

Vertrauen ist gut

Arzneimittel der pharmazeutischen Industrie sind sicher: Staatliche Stellen überwachen die Impfstoffe im Markt, in Ergänzung haben die Hersteller ein gut funktionierendes System zur Erfassung und Intervention bei gehäuft auftretenden Impfreaktionen etabliert. Die Arzneimittelrisiken werden entsprechend der gesetzlichen Meldepflicht nicht nur erfaßt, dokumentiert und bewertet – es werden auch Maßnahmen zur Abwehr der Risiken koordiniert, Änderungen der Packungsbeilagen initiiert und dem wissenschaftlichen Stand entsprechend aktualisiert. Screening der relevanten Fachliteratur gehört ebenso zu dieser Aufgabe wie Mitarbeiterschulungen innerhalb der Industrie. Das Konzept von Chiron Behring basiert auf mehr als 25 Jahren Tradition und Erfahrung. Der anerkannt hohe Standard sieht die fortlaufende Nutzen-Risiko-Analyse sogar während des gesamten Lebenskreislaufes eines Impfstoffes vor.

Bereit zur Impfung?

Bevor Impfstoffe zum Einsatz kommen, muß das Impfverhalten der Bevölkerung ermittelt werden. Die Erfassung der Impfsituation in Deutschland durch Impf- und Immunstatuskontrollen mit inzwischen 50 000 Impflingen liefert wichtige Ansatzpunkte, um effiziente Impfstrategien zu entwickeln. Die Industrie unterstützt Sentinel-Projekte wie die Arbeitsgemeinschaft Influenza oder Hepatitis zur Überwachung und rechtzeitigen Erkennung von drohenden Epidemien. Drei pharmazeutische Hersteller sind beispielsweise am Sentinel-Projekt Arbeitsgemeinschaft Masern unter der Federführung des Robert Koch-Institutes beteiligt.

Die Impfbereitschaft der Bevölkerung zu fördern – das ist eine weitere Aufgabe der impfstoffherstellenden Industrie. Durch Chiron Behring initiierte konzertierte, regionale und überregionale Impfaktionen mit allen Partnern im Gesundheitswesen wie KVen, Krankenkassen, dem öffentlichen Gesundheitsdienst sowie Ärzten und Apothekern nimmt die Zahl der durchgeführten Impfungen nachweislich zu. Infor-

Heino von Prondzynski
Chiron Behring GmbH & Co,
Postfach 16 30, 35006 Marburg

mationsmaterialien und ausgedehnte Weiterbildungsmaßnahmen unterstützen darüber hinaus die qualitätsgesicherte Durchführung von Impfungen und die kompetente Beratung durch Fachkreise, auch wenn es nicht die Aufgabe der Industrie sein kann, Lücken in der Ausbildungsordnung aufzufangen, die die Standesvertretungen abdecken müßten. Für diese Vielzahl von Aktivitäten investiert alleine Chiron Behring in Deutschland jedes Jahr bis zu 20 Millionen Mark.

Was würden wir uns wünschen?

Würde der aktuelle Impfstatus auf jeder Krankenversicherungskarte gespeichert, wäre die Versorgung der Bevölkerung mit Impfungen noch einfacher. Zusätzliche Anreize für ärztliches Engagement und verbesserte Rahmenbedingungen hinsichtlich der Kostenübernahme von Impfungen würden sicher ebenfalls dazu beitragen, daß sich mehr Menschen impfen lassen. Die Honorierung der ärztlichen Leistung mit fünf Mark zeigt, daß die Impfung im Vergleich mit anderen Leistungen deutlich unterbewertet ist. Andererseits machen die Kosten für Impfstoffe maximal ein Prozent aller Arzneimittel aus – und über eine Lebensspanne von 70 Jahren reichen nach dem heutigen Stand der Empfehlungen Impfstoffe für rund 850 Mark, um alle impfpräventablen Infektionskrankheiten zu vermeiden. Die Senkung des Mehrwertsteuersatzes auf Impfstoffe wäre außerdem ein wichtiger Beitrag zur Finanzierbarkeit eines nationalen Impfprogramms. Schließlich könnten Anhörungsverfahren vor geplanten Veränderungen von Impfempfehlungen die Versorgung mit Impfstoffen verbessern: Einerseits läßt sich dann die notwendige Anzahl der Impfdosen zur Verfügung stellen, zum anderen können alle Beteiligten schnell aufeinander abgestimmte Informationen erhalten. ❑

H.-J. Wöbbeking · Bundesverband Poliomyelitis e.V, Bergkamen

Welchen Beitrag können Selbsthilfegruppen leisten?

Die medizinische Notwendigkeit von Schutzimpfungen ist unbestritten. Die politische und gesellschaftliche Akzeptanz ist jedoch regional sehr unterschiedlich. Als Beispiel sei hier der Kreis Unna, mein Heimatkreis, erwähnt. Bereits kurz nach Bekanntwerden der aktuellen Empfehlungen der STIKO, bzw. des Robert Koch-Institutes (RKI), wurden die obligatorischen Impftermine mit der Polioschluckimpfung gestoppt. Natürlich ergeben sich daraus eine Reihe von Problemen. Im Kreis Unna wurde unter Federführung des Leiters des Kreisgesundheitsamtes, Dr. med. B. Retzgen, ein Impflückeninterventionsprogramm unter anderem an Berufsschulen durchgeführt. Mit Hilfe des aufwendigen Informations- und Befragungsprogrammes wurden die aktuellen Daten ermittelt und aufbereitet. 70,2% der Schüler konnten ein Impfbuch vorweisen. 77,6% dieser Gruppe ließen die notwendigen Impfungen durch das Gesundheitsamt ausführen. Diese Daten zeigen, welche Bedeutung der „Öffentliche Gesundheitsdienst" hat.

Allerdings dürfen die positiven Ergebnisse einzelner Programme nicht darüber hinwegtäuschen, daß ohne eine sinnvolle Finanzierung dieser Bereich der Gesundheitsvorsorge nicht länger auf so hohem Niveau gehalten werden kann. Die praktischen Probleme vor Ort sind unbestritten: Welchen Beitrag kann eine Selbsthilfegruppe wie der Bundesverband Polio e.V. zur Lösung der Probleme einbringen? Was haben wir schon getan? Der Bundesverband Polio ist eine Selbsthilfegruppe, in der sich Personen zusammenfinden, die an den Folgen einer spinalen Kinderlähmung (Poliomyelitis anterior acuta) leiden.

Naturgemäß besteht bei den Betroffenen eine starke Bereitschaft, den Gedanken der Impfprävention zu fördern. Hierzu werden alle erdenklichen Möglichkeiten der Zusammenarbeit mit Organisationen, Behörden und Firmen genutzt.

Eine wichtige Premiere fand am 30./31. Oktober 1998 statt. Der Bundesverband Polio richtete erstmals den internationalen Poliokongreß in der Friedrich Schiller Universität Jena aus. Ein Vortragsthema lautete: „Aktuelle Impfstrategien in Deutschland und Erfahrungen der WHO bei der Eradikation der Poliomyelitis". Diesem Termin ging ein wichtiger Gedenktag voraus: Am 28. Oktober 1914 wurde in New York Jonas Edward Salk geboren, der Entdecker des ersten wirksamen Impfstoffs gegen die gefürchtete Kinderlähmung. Um diese Tatsache wieder in das Bewußtsein der Menschen zu rücken, streben die internationalen „Polio-Organisationen" die Einrichtung eines „Internationalen Poliotages" an.

„Selbsthilfegruppen sind ein wichtiger Multiplikator beim Transport von Informationen."

Häufig scheuen sich Betroffene, den behandelnden Arzt oder behördliche Stellen über Diagnosen und die Art der Auswirkungen von Therapie zu befragen. Der Grund mag darin liegen, daß beide Gruppen unterschiedliche Spra-

Hans-Joachim Wöbbeking
Bundesverband Poliomyelitis e.V., Alisostraße 67,
D-59192 Bergkamen

chen sprechen. Viele Patienten scheuen sich, möglicherweise in „laienhafter" Weise vermeintlich naive Fragen zu stellen. Wer erweckt schon gerne den Eindruck der Unwissenheit?

In der Selbsthilfegruppe findet man Menschen, die sich Zeit nehmen zuzuhören, die, weil sie selbst betroffen sind, viel Verständnis für die peripheren Probleme insbesondere im sozialen zwischenmenschlichen Bereich haben. Die Akzeptanz gegenüber Empfehlungen ist naturgemäß sehr hoch. Der Bundesverband Polio und die über das ganze Land verteilten Regionalgruppen werden häufig mit Fragen zur Impfproblematik konfrontiert. Die Poliobetroffenen sind über Jahre und Jahrzehnte verunsichert worden und stehen immer wieder vor der Frage: Habe ich durch die akute Polio eine ausreichende Immunisierung? Müssen meine Angehörigen geimpft werden? Wie verhalte ich mich in dieser Situation?

Auch andere Personen sprechen unsere Geschäftsstelle oder die genannten Gruppen an: Über Flugblätter, örtliche Gesundheitsmessen oder internationale Veranstaltungen wie die regelmäßig durchgeführte REHA-Messe in Düsseldorf und in zunehmenden Maße auch das Medium Internet, erhalten sie Kenntnis vom Bundesverband Polio. Die erbetenen Auskünfte reichen von der Frage nach möglichen Impfschäden bis zur Übernahme der Kosten. Die Unsicherheit ist nach unseren Erfahrungen sehr groß. Aufklärung muß neben den üblichen Presse- und Werbekampagnen vor allem durch das persönliche Gespräch erfolgen.

„Nationale und internationale Programme können persönliche Kontakte nicht ersetzen."

Wir bieten an, diese Informationen auch weiterhin allen Interessenten zu vermitteln. Hierzu ist es dringend erforderlich, geeignete Mitglieder unseres Verbandes ständig und aktuell zu informieren und diesen Personenkreis auch an Veranstaltungen wie der heutigen, teilnehmen zu lassen.

Über unsere Mitgliederzeitung „Polio-*intern*" mit einer Auflage von z.Zt. 2500 Exemplaren, informieren wir unsere Mitglieder regelmäßig über die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Schutzimpfungen. Über den verbandseigenen Verlag „Broschur des Wissens", werden in loser Reihenfolge Publikationen erstellt, die unter anderem über die Impfproblematik informieren. Alle Interessenten erhalten ein Erst-Info, in dem sehr detailliert über die verschiedenen Möglichkeiten der Schutzimpfung und deren Auswirkungen informiert wird.

Neben diesen nationalen Aktivitäten beteiligen sich die Regionalgruppen an örtlichen Aktionen verschiedenster Art. Im oben erwähnten Kreis Unna hat sich die Zusammenarbeit mit dem Kreisgesundheitsamt bewährt. Bei Gesundheitsmessen/Ausstellungen sind wir mit einem Stand und entsprechendem Informationsmaterial vertreten. In den örtlichen Sparkassen führen wir regelmäßig Ausstellungen zum Post-Polio-Syndrom (PPS) und zur Polioschutzimpfung durch. Zu den Gruppentreffen werden Referenten eingeladen, die fachlich fundierte Ausführungen zum Thema Polio, PPS und Schutzimpfung machen und die dann auch zur Diskussion zur Verfügung stehen. All diese Aktivitäten werden von den Betroffenen unter hohem körperlichen Einsatz ehrenamtlich ausgeführt. Das vielgelobte Ehrenamt kommt in dieser Tätigkeit besonders deutlich zum Ausdruck. In den meisten Regionen unserer Republik müssen diese ohnehin mit einer Behinderung behafteten Menschen mit enormen Schwierigkeiten kämpfen. Der Kreis Unna hebt sich hier wohltuend vom Umfeld ab. Die Bedingungen für die Selbsthilfetätigkeit sind hier nahezu optimal.

„Die Beratungsgespräche sind nicht zuletzt deshalb so wirkungsvoll, weil sichtbar Betroffene, die oft Rollstuhlfahrer oder Orthesenträger sind, die Veranstaltungen durchführen."
Die Beratungsgespräche sind nicht zuletzt deshalb so wirkungsvoll, weil sichtbar Betroffene, die oft Rollstuhlfahrer oder Orthesenträger und Benutzer von Gehhilfen sind, die Veranstaltungen durchführen. An Hand von Lebensläufen zeigen wir die schrecklichen Folgen der Poliomyelitis auf. Besonders beeindruckend ist für die Zuhörer die Tatsache, daß möglicherweise nach einer stabilen Zeit von ca. 20 bis 40 Jahren, eine dramatische Verschlimmerung des Gesundheitszustandes eintreten kann, wenn der Patient an dem sogenannten Post-Polio-Syndrom erkrankt ist.

Inzwischen ist die Existenz dieser Krankheit wissenschaftlich gefestigt. Auch in der Bundesrepublik wird zu diesem Thema an verschiedenen Universitäten geforscht. Als jüngste Arbeit ist die Dissertation des M. Tröger von der Medizinischen Hochschule Hannover zu nennen, die auf eindrucksvolle Weise Auswirkungen der Krankheit beschreibt.

Fazit

Zusammenfassend stellt sich der Bundesverband Polio zur Verstärkung des Impfgedankens als Multiplikator außerhalb der medizinischen Profession zur Verfügung. Durch die eigene Betroffenheit ist in Beratungsgesprächen der unmittelbare Bezug zu den Auswirkungen eines mangelhaften Impfschutzes gegeben, somit werden mögliche schwere Komplikationen bei fehlendem Impfschutz offensiv vermittelt. Hierzu ist es erforderlich, den Bundesverband Polio und die angeschlossenen Regionalgruppen in die vorhandenen Informationssysteme einzubinden (Infotainment-Konzepte). Wir sind jederzeit bereit, den Gedanken der Impfprävention durch verschiedene Aktivitäten zu verstärken. Einladungen von „Öffentlichen Gesundheitsträgern", Fachkliniken und zu Fortbildungsveranstaltungen haben schon in der Vergangenheit beachtliche Resultate erbracht. Diese Aktivitäten werden wir in Zukunft noch erheblich verstärken. Wir wünschen uns einen engeren Kontakt zu den praktizierenden Ärzten in der Region. Wir beklagen den zum Teil katastrophalen Informationsstand der jungen Ärzte. Hier appellieren wir an die Verantwortlichen, dem Thema Schutzimpfungen und Polio, bzw. Post-Polio-Sydrom bereits in der ärztlichen Ausbildung einen festen Platz einzuräumen.

B. Keller-Stanislawski · Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts

Das Paul-Ehrlich-Institut ist u.a. zuständig für die Zulassung von Impfstoffen. Im Referat Arzneimittelsicherheit werden Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen* aus der Spontanerfassung zentral erfaßt und wissenschaftlich bewertet. Die pharmazeutischen Unternehmer sind nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtet, Informationen über Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen innerhalb von 15 Tagen der Behörde anzuzeigen. Alle nicht-schwerwiegenden Verdachtsfälle sind als sogenanntes „line-listing" in periodischen Abständen zu melden. Die gesetzlich geregelten Meldeverpflichtungen beziehen sich im Sinne des Verbraucherschutzes mithin auf Verdachtsfälle, d.h. der Kausalzusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und einer Arzneimittelgabe muß nicht definitiv bewiesen sein. Die Meldeverpflichtung ergibt sich in der Regel aus dem spontan geäußerten Verdacht eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes. Da Ärzte gemäß Standesrecht der Arzneimittelkommision Deutscher Ärzte Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen berichten sollen, steht das Paul-Ehrlich-Institut in regem Austausch mit der Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft.

Aufgabe der Spontanerfassung ist das rasche Erkennen von bislang unbekannten und/oder schwerwiegenden Arzneimittelrisiken. Die Bewertung von Einzelfallberichten vollzieht sich dabei auf zwei Ebenen, der Bewertung des individuellen Einzelfalls und die Interpretation aller verfügbaren aggregierten Daten zum wissenschaftlichen Kenntnisstand. Im Rahmen der Spontanerfassung können jedoch zumeist lediglich Hypothesen generiert werden, die Hypothesentestung muß durch andere wissenschaftliche Ansätze erfolgen wie z.B. breit angelegte epidemiologische Studien. Impfstoffe gehören zu den verträglichsten Arzneimittel. Impfkomplikationen sind äußerst selten. Dennoch stellen Impfungen hinsichtlich möglicher Gesundheitsschädigungen einen besonders sensiblen Bereich dar, da vorwiegend Gesunde, insbesondere gesunde Kinder, Impfungen als prophylaktische Maßnahme erhalten, die u.U. über den Individualschutz hinausgeht und dem Allgemeinwohl dient. Daher ist eine eingehende Recherche und detaillierte wissenschaftliche Bewertung jedes Verdachtsfalles einer unerwünschten Arzneimittelwirkung von besonderer Bedeutung. ❑

*** Ein ausführlicherer Beitrag über Impfnebenwirkungen folgt in einer der nächsten Ausgaben dieser Zeitschrift.**

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski
Referat Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

U. Quast · Deutsches Grünes Kreuz e.V., Marburg

Mehr Aufklärung nötig:

Hoher Nutzen von Impfungen und die extreme Seltenheit von Impfkomplikationen

Die Angst vor Nebenwirkungen wird oft als Grund für eine mangelnde Impfbeteiligung angegeben. Diese Angst ist unbegründet. Impfungen zeigen weit seltener schwere Nebenwirkungen als die meisten anderen Medikamente, beispielsweise auch solche, die der Patient rezeptfrei in der Apotheke selbst kaufen kann.

Ursache für diese Angst vor Impfungen sind unter anderem:

- Die gelegentlich schlechten Erfahrungen der heutigen Großeltern mit dem ehemaligen Pockenimpfstoff oder Impfungen in den Kriegs- und Nachkriegsjahren.
- Die fehlende Unterscheidung zwischen normalen Impfreaktionen aufgrund der Impfstoffwirkung (abgeschwächte Zeichen der zu verhindernden Erkrankung) und echten Impfkomplikationen.

Dr. Ute Quast
Deutsches Grünes Kreuz e.V., Schuhmarkt 4, D-35037 Marburg

- Die oft ungenügende Diagnostik bei Erkrankungen nach Impfungen oder allzu großzügige Anerkennung solcher Erkrankungen als Impfschaden.
- Unbewiesene Spekulationen über negative Folgen von Impfungen, die nicht nur bei Laien und Medien bestehen, sondern auch bei Ärzten und anderen Personen aus dem Bereich der Heilberufe.
- Ein unvollkommenes Wissen über die scharfe Überwachung und Kontrolle von Impfstoffen.

Deshalb ist zu fordern:

- Eine gezielte Ausbildung von Ärzten und medizinischem Personal über Impfreaktionen und Impfkomplikationen.
- Eine gezielte Medien-Information über die Seltenheit von Impfkomplikationen.
- Eine gezielte Medien-Information über den hohen Nutzen von Impfungen.
- Die Erarbeitung von Minimalkriterien für die Diagnostik bei Erkrankungen nach Impfung und Verdacht auf Impfkomplikation.
- Die Erarbeitung von Qualitätsstandards bei der Erstellung von Gutachten zu vermuteten Impfschäden sowie ausschließliche Einsetzung qualifizierter Gutachtern.
- Die jährliche Veröffentlichung durch die Behörde von anerkannten Impfschäden mit Details zur Impfung, Jahr der Impfung bzw. des Auftretens der Erkrankung, Art des Impfschadens und seine Anerkennungskriterien sowie die geschätzte Anzahl von durchgeführten Impfungen im Veröffentlichungsjahr. ❑

K.-D. Kossow · Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands – Hausärzteverband – e.V. (BDA), Achim

Hausärzte müssen als Impfmanager gestärkt werden

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Deutschland im internationalen Vergleich gravierende Impflücken aufzuweisen hat. Die gesunkene Häufigkeit von Erkrankungen, gegen die es Impfungen gibt, führte hierzulande zu einem nachlassenden Bedrohungsgefühl und zunehmender Impfmüdigkeit in der Bevölkerung. Auch wenn in der Ärzteschaft der Eindruck entstanden ist, daß Wundstarrkrampf oder Diphtherie nicht mehr in Deutschland vorkommen, dürfen gerade Hausärzte in ihren Bemühungen nicht nachlassen, einen möglichst umfassenden Impfschutz in der Bevölkerung aufzubauen.

Die Sensibilität der Hausärzte gegenüber den Defiziten bei der Impfquote muß sicher erhöht werden, dazu wird der BDA in Kürze ein Impfmanual herausgeben. Es ist aber auch immer deutlicher geworden, daß die Versorgungsstrukturen in Deutschland nicht geeignet sind, eine ausreichende Durchimpfungsrate der Bevölkerung zu erreichen. Eine Lösung des Problems stellt auch nicht die rein quantitative Erhöhung der impfberechtigten Ärzte dar, ist doch der wesentliche Vorteil des Impfens beim Hausarzt die Koordination und die Realisation eines notwendigen Impfmanagements. Leider ist festzustellen, daß nicht alle Altersgruppen in der hausärztlichen Praxis kontinuierlich betreut werden können.

„Die Sensibilität der Hausärzte gegenüber den Defiziten bei der Impfquote muß erhöht werden."

Aufgrund der systematischen Nichtbeachtung der sozialrechtlich geforderten Hausarztbindung (§ 76 SGB V) durch die Selbstverwaltung, ist die Verantwortlichkeit eines einzelnen Arztes für eine lebensbegleitende Versorgung nicht immer möglich. Zunehmender Tourismus und die immer kürzer werdenden Reisezeiten sowie ein relativ hoher Anteil von Einwanderern aus Regionen, in denen Infektionskrankheiten endemisch auftreten, stellen bei unzureichendem Impfschutz der Bevölkerung eine latente Seuchengefahr dar. Vor diesem Hintergrund müssen Strukturen geschaffen werden, die es erlauben, nach einer konsequenten Durchimpfung der Kleinkinder auf breiter Basis Auffrischungsimpfungen im Jugend- und Erwachsenenalter durchzuführen. Auch dies ist ein Argument für eine obligatorische Hausarztbindung der gesamten Bevölkerung.

Der BDA hat ein Konzept für ein freiwilliges Primärarztsystem vorgelegt, in dem Anreize für Versicherte geschaffen werden, einen Hausarzt zu wählen und diesen als ersten Ansprechpartner bei Gesundheitsstörungen aufzusuchen.

„Die lebensbegleitende hausärztliche Betreuung würde eine ständige Überprüfung und ggf. Ergänzung des Impfstatus ermöglichen."

Dr. Klaus-Dieter Kossow
Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands
– Hausärzteverband – e.V. (BDA),
Am Alten Mühlenberg 3, D-28832 Achim

Der BDA wendet sich energisch gegen die politische Scheinheiligkeit, die die Impflücken in Deutschland beklagt, aber tatenlos zusieht, wie die gesetzlich geforderte Bindung der Versicherten an einen Hausarzt, die eine notwendige Voraussetzung zur Verbesserung der Durchimpfungsrate darstellt, von interessierter Seite boykottiert wird. Der BDA wendet sich außerdem energisch gegen die bekannt gewordenen Pläne, die Impferlaubnis auch auf diejenigen Arztgruppen auszuweiten, in deren Weiterbildungsordnungen das Impfen nicht enthalten ist. Dies ist nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Versorgungsqualität abzulehnen, sondern würde die Strukturdefizite im Zusammenhang mit der unkoordinierten Patientenwanderung von Arzt zu Arzt fortschreiben und eine dauerhafte Langzeitbehandlung – Grundlage eines sinnvolleren Impfmanagements – durch einen verantwortlichen Hausarzt auch in Zukunft unmöglich machen. ❑

B. Schneeweiß · Berlin

Voraussetzungen für eine erfolgversprechende Impfstrategie in der Bundesrepublik Deutschland

Der Siegeszug erfolgreicher Infektionsprävention durch Impfen droht an Deutschland vorbei zu ziehen, wenn nicht die entscheidenden Voraussetzungen für eine Impfstrategie mit Rechtssicherheit für den Impfarzt geschaffen werden.

Impfstrategie für die Bundesrepublik Deutschland

Problem und Lösungsvorschlag

Es fehlt eine nationale Impfstrategie in Deutschland. Das Robert Koch-Institut sollte eine mit der Weltgesundheitsorganisation abgestimmte Impfstrategie für Deutschland dem Bundesministerium für Gesundheit zuarbeiten.

Verbindlichkeit der STIKO-Empfehlungen für die Bundesrepublik

Problem und Lösungsvorschlag

Die förderale Struktur ist aus politischer Sicht für Deutschland optimal. Für Infektionsschutz und Impfprogramme mit nationaler Zielstellung ist sie jedoch nicht geeignet. Die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) vom Robert Koch-Institut sollten für alle Bundesländer gelten und eine höhere (juristische) Verbindlichkeit als bisher erhalten.

Klare Trennung von juristischem und biologischem Risiko einer Impfung

Problem und Lösungsvorschlag

Zivilrechtliche Klagen von Impflingen auf Schmerzensgeld wegen (angeblicher) Lücken in der Aufklärungspflicht des Impfarztes haben eine demotivierende Wirkung auf den Impfgedanken. Impfstoffe sind biologische Arzneimittel mit erwünschten Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen. Impfschadensfälle sollten klar getrennt werden nach einwandfrei durchgeführter Impfleistung des Arztes als nicht vermeidbares biologisches Risiko und nach fehlerhafter Impfleistung des Arztes als vermeidbare Sorgfaltspflichtverletzung. In den Entwurf des neuen Infektionsschutzgesetzes sollten klärende Formulierungen eingearbeitet werden.

Klärung „konkurrierender Rechte" zugunsten der Prävention und Gesundheitsförderung

Problem und Lösungsvorschlag

In der Bundesrepublik gilt jeder medizinische Eingriff juristisch als Körperverletzung. Impfungen sollten von dieser Definition ausgenommen werden. Das Recht auf gesunde Entwicklung eines jeden Kindes (UN-Konvention über die Rechte des Kindes) kann durch das „Fürsorgerecht der Eltern" eingeschränkt werden. Impfungen sollten davon ausgenommen werden. ❑

Prof. Dr. Burkhard Schneeweiß
Karolinenweg 20, D-12527 Berlin

H.-J. Schmitt · Kinderklinik der Christian-Albrecht-Universitat, Kiel

Impfhindernisse in Deutschland im medizinisch-ärztlichen Bereich

„Es gibt keine andere medizinische Intervention, die soviel Geld einspart und die ein nur annähernd gleiches Ausmaß an Gesundheit produziert wie Impfungen."

Es gibt keine andere medizinische Intervention, die soviel Geld einspart und die auch ein nur annähernd gleiches Ausmaß an Gesundheit produziert wie Impfungen. Es ist daher kaum zu erklären, daß die Komplexität der Regelungen zur Bezahlung von Impfungen in Deutschland ein mittlerweile kaum noch zu durchschauender Dschungel ist – und damit eines der größten Impfhindernisse. Weiterhin ist eine Vergütung von (z.Zt. in Schleswig-Holstein) weniger als DM 10.- für eine erste Säuglingsimpfung gegen sechs Zielkrankheiten (Bedarf für ein Aufklärungsgespräch: rund 30 Minuten) nicht kostendeckend.

Auf eine generelle Ablehnung von Impfungen trifft der Kinderarzt nur bei 1,5% der Eltern, wohl aber fühlen sich mehr als 50% der Sorgeberechtigten unzureichend über das Thema informiert, bis zu 26% bezeichnen sich als Impfskeptiker.

Nach den Ergebnissen einer Repräsentativbefragung und anderer Studien sind „falsche Kontraindikationen" und zeitliche Abweichungen vom Impfplan die wichtigsten Ursachen für das Versagen von Impfungen in Deutschland. Es gibt derzeit keine Studie, in der die Anzahl von Krankheits- und Todesfällen durch die „alternative Medizin" in Deutschland wissenschaftlich valide dokumentiert wird.

Zu den strukturellen Impfhindernissen zählen das Fehlen der Möglichkeit zur Erinnerung an fällige Impftermine, das Fehlen eines „Zugriffes" auf bestimmte Zielpopulationen (etwa Jugendliche), das Fehlen von Impfmöglichkeiten bei Arztbesuchen aus verschiedenem Anlaß (Ärzte im Krankenhaus, oder in Gesundheitsämtern), das Fehlen einer modernen Impfdokumentation, eine unzureichende Weitergabe von Information an Impfärzte sowie die Unverbindlichkeit der Impfempfehlungen der STIKO. Ein umfassendes Impfkonzept (Ziel-Plan-Erfolgskontrolle) ist dringend notwendig.

Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt
Kinderklinik der Christian-Albrecht-Universität,
Schwanenweg 20, D-24105 Kiel

W. Meinrenken · Berufsverband der Ärzte für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Deutschlands (BVKJD), Bremen

Aufgaben der STIKO heute und morgen

Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut hat bis heute im Rahmen des Bundesseuchengesetzes und in Zukunft im neuen Rahmen eines Infektionsschutzgesetzes ihren Platz. Soweit Infektionskrankheiten durch Impfungen zu verhüten sind, soll diese Kommission wissenschaftliche Erkenntnisse über Krankheiten sowie über Wirksamkeit und Mechanismus von Impfstoffen sammeln und bündeln. Sie soll Strategien vorschlagen, um bestimmte gesetzte Ziele (Eindämmung, Schutz von Individuen, Ausrottung) zu erreichen. Naturgemäß setzt sich die Kommission aus Immunologen, Epidemiologen, Infektiologen und aus Vertretern entsprechender wissenschaftlicher Fachgesellschaften zusammen. Pädiater, die immer schon an der Front des Impfgedankens standen, waren von Beginn an engagiert und von entscheidendem Einfluß. Dabei hatten jahrelang die Gesundheitsämter der Kommunen die Aufgabe, hohe Durchimpfungsraten zu sichern. Jetzt ist der Präsident unseres Berufsverbandes der Ärzte für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Mitglied der STIKO. Obwohl die STIKO ihre Vorschläge unter Zusammenarbeit zahlreicher kompetenter Kenner der Materie erarbeitet, hat ihre Empfehlung keinerlei gesundheitspolitische Verbindlichkeit. Erst die Länder, die als politisch Verantwortliche immer einen Vertreter in der STIKO hatten, empfehlen bestimmte Impfungen. Die Vergangenheit kennt Beispiele dafür, daß die STIKO und die verschiedenen Länder mit erheblichen Unterschieden empfohlen haben. Ich erinnere an Pertussis, an Tuberkulose.

In den letzten Jahren sind einerseits die Impfungen zahlreicher geworden, andererseits tragen die Vertragsärzte

Dr. Wolfgang Meinrenken
Berufsverband der Ärzte für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin Deutschlands (BVKJD),
Kapellenweg 3, D-28759 Bremen

jetzt bei weitem die umfassendste Aufgabe. Obwohl die Zeit der Pockenimpfung wegen ihres absoluten Erfolges, der mit einer großen Zahl von tragischen Beschädigungen der Menschen erkauft werden mußte, vorbei ist, geistern immer noch Worte wie „Risiken, Nebenwirkungen, Nachteile und der Rat zum Abwägen" durch die Lande. Dies gerade auch von Juristen. Ärzte werden wegen mangelnder Aufklärung für Lähmungen nach der Polioimpfung, aber auch für Schäden nach Pertussisimpfung ohne Zusammenhang haftbar gemacht.

Die inzwischen endlich deutlich verbesserten Durchimpfungsraten sogar mit völlig neu eingeführten Impfungen bedeuten für die Kassen eine finanzielle Belastung, die neu ist. Der Wettlauf der Impfstoffhersteller auf dem offensichtlich lukrativen Markt hat oft durch frühzeitige Veröffentlichung von Neuentwicklungen die STIKO regelrecht in Zugzwang gebracht. Schon sind Lieferschwierigkeiten aufgetreten, die den sich abzeichnenden Erfolg hinsichtlich befriedigender Durchimpfungsraten, von dem wir allerdings noch entfernt sind, unerwartet durch aufkeimendes Mißtrauen bei Impflingen und sogar Ärzten in Gefahr bringen. In dieser heutigen Situation müßte nach meiner Einschätzung eine neue STIKO ihren zusätzlichen unabweisbaren Aufgaben besser gerecht werden.

Im Bewußtsein ihrer großen Autorität und ihres Einflusses sollte die STIKO ...

- ihre Ziele und Strategien als Plan öffentlich festlegen,
- Instrumente zur Erfolgskontrolle in die Hand bekommen,
- von den Ländern umgehende Übernahme ihrer Pläne fordern dürfen,

... und muß die STIKO

- eine politisch eindeutige Stützung des Gesundheitsministers besonders auf forensischem Feld fordern,
- den Juristen klar machen, daß Impfen als Invidualschutz und als Schutz der Gemeinschaft nicht einfach wie eine beliebige erlaubte Körperverletzung behandelt werden kann,
- in Zukunft notgedrungen zwischen Kassen und Herstellern eine Vermittler- oder Maklerposition auf sich nehmen,
- in Zukunft noch besser, eventuell auf verbindlich festgelegtem Weg die impfenden Ärzte rechtzeitig und umfassend und mit Vorlauf informieren.

J. Probst · Kassenärztliche Vereinigung Südbaden, St. Georgen

Eine Vision

Sehr geehrte Damen und Herren!

Stellen Sie sich bitte vor, wir hätten in der BRD einen Gesundheitsminister, der, entsprechend seinem Bekenntnis zur Bedeutung der Prävention, allem Wahl-Opportunismus zum Trotz oder gerade deshalb, einen Minister, der mutige und entschlossene Schritte unternehmen würde, und nicht alles dem Ringen der Selbstverwaltung überlassen würde, der z.B. die Budgetierung aller Präventionsleistungen aufheben würde, weil die Krankenkassen dies eben nicht bundesweit zugestehen und für alle präventiven Leistungen eine Einzelleistungsvergütung zu festen DM-Preisen festsetzen würde, als Anreiz, um den präventiv denkenden Arzt nicht noch zusätzlich zu bestrafen.

Stellen Sie sich bitte vor, wir hätten in Bonn (und später in Berlin) ein Bundesministerium, das in voller Kenntnis der heutigen deutschen Impf-Kleinstaaterei, mit seinen 23 kassenärztlichen Vereinigungen und entsprechenden individuellen Impfvereinbarungen mit den Krankenkassen, die wiederum zwei verschiedene Abrechnungsmodalitäten erfordern, wir hätten ein BMG, das mit der kassenärztlichen Bundesvereinigung im Bereich der Prävention ein bundeseinheitliches Honorarsystem durchsetzen würde, (oder nach Professor Dittmann gemeinsame Ziele) mit bundeseinheitlichen einzelnen Leistungsziffern für jede Impfung, mit einer bundeseinheitlichen Impfvereinbarung, die mehr den humanen Zielsetzungen von mehr Impfungen und weniger den finanziell begründeten Bremsmanövern Rechnung trüge.

Stellen Sie sich weiter vor, wir hätten Krankenkassen, die sich als die Verwalter des Geldes ihrer Patienten verstünden, die die Bedeutung der Impfungen für die langfristige Kostenentwicklung im Gesundheitswesen einsehen würden und nicht die kurzfristigen Mehrausgaben in den Vordergrund der Diskussion stellten. Die im allgemeinen Wettbewerb der Krankenkassen untereinander echte Prävention vorantreiben würden statt primär Marketingstrategien zu verfolgen.

Stellen Sie sich bitte vor, wir hätten KVen, die sich bundesweit und einheitlich darauf verständigen könnten, von den Krankenkassen gut honorierte Präventionsleistungen außerhalb ihrer Honorarverteilungsmaßstäbe zu vergüten, solange das Sachleistungsprinzip noch existiert, die für Präventionsleistungen ihre fallzahlbegrenzende Regelungen außer Kraft setzen könnten, weil sie keine Befürchtungen mehr haben müßten, der allgemeine Punktwert könnte darunter leiden.

Die konsequent jede Möglichkeit wahrnähmen, ihre Vertragsärzte dazu

Dr. Johannes Probst
Kassenärztliche Vereinigung Südbaden,
Spittelberg 18, D-78112 St. Georgen

zu bringen, jeden Arzt-Patienten-Kontakt aktiv zur Steigerung der Präventionsidee zu nutzen.

Stellen Sie sich vor, das ärztliche Selbstverständnis würde allen Fachgruppeninteressen zum Trotz dazu führen, daß eine Fokussierung der Impfleistungen auf die hausärztlich tätigen Pädiater, Allgemeinmediziner und Gynäkologen vorgenommen würde, um auch der Bevölkerung klare Strukturen, wer denn in unserem Gesundheitslabyrinth für die Gesundheit zuständig sei, vorzulegen.

Daß es den Ärzten insgesamt möglich wäre, eine durchgängige Strukturierung der ärztlichen Kooperationen, von allen Fachgruppen bis hin zum öffentlichen Gesundheitsdienst, den Berufsgenossenschaften und Krankenhäusern zu installieren.

Dann wären die Forderungen unserer Patienten nach

- gleichen Präventionschancen für alle Bürger mit einer bundeseinheitlichen kassenübergreifenden Impfvereinbarung,
- klar erkennbaren Strukturen unseres Gesundheitssystems mit transparent gemachten Kooperationen zwischen allen Beteiligten, um das ineinandergreifende Miteinander der ärztlichen Organe zu verstärken;
- einem Gesundheitssystem, das auch in seiner Honorierungsstruktur widerspiegelt, daß der Arzt optimal an seiner Gesundheit und eben nicht an seiner Krankheit interessiert sein muß, mit einer einheitlichen ärztlichen Honorierung außerhalb aller Budgets und ohne Fallzahlbegrenzungen, so daß kein Hausarzt durch vorbeugende Maßnahmen an seinen Patienten sich selbst schädigt;
- einer Fokussierung der Impfleistungen auf alle hausärztlich Tätigen, um Impferfahrung zu bündeln, klare Anlaufstellen zu schaffen, um die Prävalenz der Prävention in unserem Medizinsystem noch mehr zu verstärken,

schon fast greifbare Wirklichkeit.

Lassen Sie uns gemeinsam daran arbeiten! ❑

K. Riedmann · Robert Koch-Institut, Berlin

Zusammenfassung der Diskussion

In der abschließenden Diskussion der Vorträge, Abstracts und des 10-Punkte-Programms des RKI wurde bei den folgenden Themen Klärungs- und Handlungsbedarf gesehen.

Dokumentation von Impfkomplikationen

Gefordert wurde eine verbesserte Dokumentation von Impfkomplikationen, da die Spontanmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sehr lückenhaft sind. Das PEI muß sich aus Kapazitätsgründen darauf konzentrieren, Trends bei einzelnen Impfstoffen oder einzelnen Chargen rechtzeitig zu erkennen und kann nicht jedem Einzelfall nachgehen. Bei der Erstellung des Entwurfes des Infektionsschutzgesetzes ist eine Informationspflicht des Arztes über das Gesundheitsamt an das PEI angedacht. Dadurch besteht für das PEI eine bessere Möglichkeit der Einflußnahme und des Nachverfolgens für einzelne Impfungen. Das Gesundheitsamt kann unmittelbar und gezielt die Abklärung der Kausalität der Reaktionen vornehmen sowie die Weiterbetreuung gewährleisten.

Information der Ärzteschaft

Ein weiterer wichtiger Schritt zur Verbesserung der Impfsituation wurde in der kontinuierlichen Information der Ärzteschaft und einer verbesserten Aus- und Weiterbildung gesehen. Bei dieser Daueraufgabe spielt auch die Fachpresse eine wichtige Rolle.

Einheitliche Übernahme der STIKO-Empfehlungen

Die Forderung nach einer einheitlichen Übernahme der STIKO-Empfehlungen stellt sich zum einen für die Krankenkassen, zum anderen für die Länder. Vorstellbar wäre, daß der Bundesausschuß Ärzte-Krankenkassen, der die konkreten vom Kassenarzt zu erbringenden medizinischen Leistungen für die gesetzliche Krankenversicherung definiert, einen Umsetzungsauftrag unter Berücksichtigung der STIKO-Empfehlungen erhält. Das Problem der unterschiedlichen Impfempfehlungen der Länder spielt insgesamt keine große Rolle. Der überwiegende Teil der Bundesländer übernimmt die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission in der jeweils gültigen Fassung. Einzelne Länder gehen jedoch über die Impfempfehlungen der STIKO hinaus wie z.B. der Freistaat Sachsen, der derzeit die BCG-Impfung als Regelimpfung empfiehlt. Auch in den USA existieren zwischen den Impfkalendern der Bundesstaaten marginale Unterschiede.

Orientierung an den Erfahrungen anderer föderaler Staaten

Bei der Konsensbildung im Bereich Impfen sollte eine Orientierung an den Erfahrungen anderer föderaler Staaten wie z.B. den USA und Kanada erfolgen.

Dr. Klaus Riedmann
Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 80,
D-13302 Berlin

Dort gibt es regelmäßige und von der Teilnehmerzahl her größere Konsensuskonferenzen, was auch für die Bundesrepublik anzustreben wäre.

Ausweitung der Impfbefugnis auf andere ärztliche Berufsgruppen

Kontrovers wurde die Forderung nach einer Ausweitung der Impfbefugnis auf weitere ärztliche Berufsgruppen diskutiert. Während der Berufsverband der Hausärzte dies ablehnt, wurde mehrheitlich eine gegenseitige Ausgrenzung der ärztlichen Berufsgruppen als kontraproduktiv für die Förderung des Impfgedankens erachtet. Alle Ärzte, die impfen und die nötige Qualifikation vorweisen können, sollten dies tun dürfen.

Finanzierung von Impfstoffen/Einbeziehung der Krankenkassen

Bedauert wurde die Abwesenheit der Krankenkassen, die eingeladen waren, aber keinen Vertreter zu dem Workshop entsandten. Ihre Einbeziehung ist bei künftigen Konsensuskonferenzen unbedingt erforderlich. Obwohl die meisten Impfungen freiwillig von den Krankenkassen übernommen werden und gesetzlich Präventionsleistungen von der Budgetierung ausdrücklich ausgenommen sind, wird dies in der Praxis von den kassenärztlichen Vereinigungen und den Krankenkassen sehr unterschiedlich umgesetzt. Durch gesetzliche Rahmenbedingungen – wie die Definition von Impfungen als Pflichtleistungen der Krankenkassen – könnte eine größere Einheitlichkeit und Sicherheit für die impfwilligen Ärzte und Patienten hergestellt werden.

Die Rolle des öffentlichen Gesundheitsdienstes

Das Engagement des öffentlichen Gesundheitsdienstes in der Impfprävention darf durch eine mögliche Gesetzesänderung nicht behindert werden. Der ÖGD sollte in enger Kooperation mit den Kassenärzten und den Krankenkassen in der Impfprävention eine ergänzende und zusätzliche Funktion v.a. bei Personen, die die medizinischen Regelleistungen nicht in Anspruch nehmen, wahrnehmen. Durch das Aufzeigen von Impflücken im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung kann der ÖGD auch eine Initiativfunktion zur Einleitung von gezielten Maßnahmen übernehmen.

Ausblick

Zur Erreichung der WHO-Ziele, der Eradikation der Polio und der Eliminierung der Masern, bedarf es der verstärkten Kooperation aller Beteiligten im Impfwesen, der Entwicklung neuer Strategien und der Überprüfung geeigneter Umsetzungsinstrumente. Zu den Kooperationspartnern gehören auch die Selbsthilfegruppen, die eine wichtige Multiplikatorenrolle übernehmen können und die stärker als bisher in Maßnahmen und Programme einbezogen werden sollten.

Das Bundesministerium für Gesundheit, das Robert Koch-Institut, die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und das PEI können im föderalen System der Bundesrepublik eine Koordinierungsfunktion auf Bundesebene anbieten, zur Umsetzung neuer nationaler Impfstrategien bedarf es jedoch auch der Unterstützung der Länder und Kommunen, der KVen und der Selbstverwaltung. Der Workshop in Berlin ist als eine Auftaktveranstaltung anzusehen, der weitere Konsensuskonferenzen zur Konkretisierung der erforderlichen Maßnahmen folgen müssen. ❑

Buchbesprechung

Hrsg.: W. Pudel, M. J. Müller
Leitfaden der Ernährungsmedizin

213 S., 3 Abb., 7 Tab., Heidelberg: Springer Verlag 1998. (ISBN 3-540-61862-7), geb., DM 49,90

Die Entwicklung ernährungsabhängiger Krankheiten weist dem Ernährungsverhalten der Bevölkerung einen entscheidenden Stellenwert zu. Insofern ist es folgerichtig, für die ärztliche Praxis einen Leitfaden für ernährungsmedizinische Strategien zusammenzustellen. Die Autoren haben bei der Auswahl der Themen (U. Walter, T. Schmid: Aufgaben und Chancen der Ernährungsmedizin aus sozialmedizinischer Perspektive. – M. Klein-Lange, U. Pudel: Ernährungsberatung in der Praxis. – H. Oberritter: Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). – H. Rottka, M. J. Müller, M.-L. Kohnhorst, R. Frenz, E. Wienken: Erkrankungen durch falsche Ernährung und Ernährungsrisiken bei bereits bestehenden Erkrankungen. – M. Hamm: Sportlerernährung. – H. Oberritter: Alternative Kostformen. – K. Becker: Schlankheitsmittel. – Fragen und Antworten zum Thema Gesund essen. – M. Hamm: Makronährstoffe. – D. Hötzel, C. Küpper, A. Zittermann: Mikronährstoffe: Vitamine. – D. Hötzel, C. Küpper, A. Zittermann: Mikronährstoffe: Mengen- und Spurenelemente. – H. Oberritter, H.-J. Hapke: Gifte in Lebensmitteln) auf eine ausführliche Darstellung theoretischer, physiologischer und biochemischer Hintergrundinformationen verzichtet. Der Schwerpunkt liegt dagegen auf der Darstellung diätetischer Maßnahmen für häufige ernährungsabhängige Erkrankungen. Neben klaren Handlungsanweisungen für den Arzt bei (fast) allen Diäten, werden aber ebenso methodische Fragen der Ernährungsberatung angesprochen, nach denen Patienten oft fragen. Didaktisch hätte man auf etwas mehr an Abbildungen und Tabellen zum besseren Verständnis des Lerninhaltes zurückgreifen sollen. Bei aller Knappheit der Informationen, dennoch ein empfehlenswertes praktisches Handbuch zum schnellen Nachlesen.

Rolf Großklaus (Berlin)

Impfen im nächsten Jahrtausend

Ausgewählte Vorträge des Workshops des Instituts für Gesundheits-System-Forschung, 9. September 1998 in Frankfurt

W. Kaesbach · BKK Bundesverband, Essen

Defizite im Impfwesen und Aufgaben der GKV

Die Berichterstattung über die in der letzten Zeit doch zahlreich durchgeführten Kongresse, Workshops, Kolloquien und Meetings zum Thema Impfen vermittelt geradezu den Eindruck, einer erfolgreichen Durchsetzung des Impfgedankens stünden allein die Krankenkassen im Wege. Offensichtlich werden die zahllosen freiwilligen Aktivitäten der Krankenkassen im Bereich der Krankheitsverhütung, insbesondere bei Schutzmaßnahmen gegen Infektionskrankheiten, öffentlich nicht wahrgenommen. Die Versicherten allerdings nehmen die Angebote der Krankenkassen, angefangen von allgemeinen Informationen über gezielte Beratungen bis hin zu Impfaktionen – zumindest im Bereich der betrieblichen Krankenversicherung – sehr umfänglich in Anspruch.

Schutzimpfungen bewirken spezifische Immunitäten zur individuellen Vorbeugung gegen Infektionskrankheiten. Mit zunehmender Impfrate vermindert sich die Ansteckungsgefahr nicht nur individuell, sondern auch kollektiv, und bei einer Durchimpfungsrate der Bevölkerung je nach Erregertyp ab 85% aufwärts gilt eine bestimmte Infektionskrankheit regional als eliminiert bzw. bezogen auf die Weltbevölkerung als ausgerottet. Impfungen sind also nicht nur effiziente Maßnahmen der Prävention, sondern haben auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive einen hohen Kosten-Nutzen-Effekt, wie verschiedene gesundheitsökonomische Untersuchungen zeigen.

Im internationalen Vergleich zählt Deutschland hinsichtlich des Impfstatus der Bevölkerung zu den Entwicklungsländern. Beispielsweise verfolgt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Eliminierung der Masern in Europa bis zum Jahre 2007, doch das Projekt scheint aufgrund der jeweiligen länderspezifischen Impfsituation gefährdet. Nur sieben Länder haben mit einer Durchimpfungsrate von über 95% die regionale Eliminierung der Masern fast geschafft. Weitere 16 Staaten mit einer Impfrate zwischen 90 und 95% haben noch ein Restpotential für Epidemien. Deutschland hingegen zählt mit weiteren 20 Ländern zu den Staaten, die nicht nur eine ungenügende Impfrate von zum Teil weit unter 90% aufweisen, sondern zusätzlich auch noch über ein unzureichendes Melde- und Überwachungssystem verfügen (Epidemiologisches Bulletin 46/97).

Das ehrgeizige WHO-Ziel für den amerikanischen Kontinent, die Eradikation der Masern bis zum Jahre 2000, wird ebenfalls verfehlt werden. Trotz intensiver Impfprogramme in Nord- und Südamerika treten Masern in Argentinien und Brasilien bereits wieder endemisch auf (Ärzte-Zeitung, 1. September 1998). Die Beispiele ließen sich für andere Krankheitserreger beliebig fortsetzen. Es handelt sich also um ein internationales Problem, dessen Lösungsansätze allerdings auf nationaler Ebene liegen. Für Deutschland heißt das, die vorhandenen Strukturen so zu ändern, daß die richtigen Bürgerinnen und Bürger zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Impfungen erhalten. Für jeden Verfechter

Wolfgang Kaesbach
BKK Bundesverband, Kronprinzenstraße 6,
D-45128 Essen

des Impfgedankens muß die heutige Situation eigentlich mehr als unbefriedigend sein.

„Die Beteiligten sind zahlreich, verfolgen ihre Partialinteressen, üben sich im Schwarzer-Peter-Spiel und handeln nach dem Sankt-Florians-Prinzip."

Defizite des deutschen Impfwesens

Um ein Konzept für neue und effiziente Strukturen entwickeln zu können, müssen zunächst die bestehenden rechtlichen und institutionellen Systemmängel in Deutschland analysiert werden. Die zur Eliminierung bzw. Ausrottung bestimmter Erreger notwendigen Impfraten sind bei gegebener gesetzlicher Impfpflicht erreichbar, erinnert sei an den Impfstatus der Bevölkerung in den neuen Bundesländern vor der Wiedervereinigung. So wäre die Impfrate bei Masern – um bei dem eben gewählten Beispiel zu bleiben – noch wesentlich geringer, würde Westdeutschland allein betrachtet. Eine gesetzliche Impfpflicht ist aber politisch weder durchsetzbar noch gewollt. Die große Mehrheit der Beteiligten im Impfwesen stimmt in der Analyse überein, daß unter den zur Zeit geltenden Rahmenbedingungen ausreichende Durchimpfungsraten auf freiwilliger Basis kaum zu verwirklichen sind. Der nationale Impfbedarf wird von einem Expertengremium, der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI), beurteilt. Die von ihr publizierten Impfempfehlungen sind in des Wortes eigener Bedeutung Empfehlungen ohne jedwede Rechtswirkung. Vergleichbares gilt für die von der WHO bestimmten Impfziele, die von der STIKO in die nationalen Empfehlungen integriert werden.

Eine Übernahme der ohnehin schon nicht verbindlichen STIKO-Empfehlungen in die jeweiligen Impfkataloge der Länder liegt im alleinigen Ermessen der obersten Landesbehörden. Die Bekanntmachung öffentlich empfohlener Impfungen hat vorrangig haftungsrechtliche Gründe, ist unter den Bundesländern weder zeitlich noch inhaltlich koordiniert und führt zu einem föderalen Impf-Flickenteppich. Früher waren die Impfempfehlungen der Länder, so heterogen sie auch sein mochten, als Auftrag an den öffentlichen Gesundheitsheitsdienst (ÖGD) zu verstehen, die dort genannten Impfungen auch anzubieten und durchzuführen. Doch ausgelöst durch die finanziellen Engpässe in den öffentlichen Haushalten wurde dem ÖGD die Impftätigkeit mehr und mehr entzogen. Stattdessen wird jetzt die Impfberatung als seine Zuständigkeit und Aufgabe im Bereich der Seuchen- und Infektionsbekämpfung definiert.

Sukzessive und widerstandslos wurde der Gesundheitsschutz als öffentliche Aufgabe privatisiert, allerdings mit negativen Folgewirkungen: Impfraten nehmen ab und Impflücken treten auf. Darüber hinaus wächst mit zunehmendem Alter auch die Impfmüdigkeit oder es werden Ansteckungsgefahren unterschätzt (Infektionsepidemiologische Forschung I/97). Durch Vernachlässigung des individuellen Impfschutzes, hohe Mobilität, Reisen in ferne Risikogebiete und steigende Migration nehmen die potentiellen Infektionsgefahren wieder zu.

„Hauptursache für die unbefriedigende Impfsituation ist das Fehlen einer eindeutigen Zuständigkeitsabgrenzung zwischen ÖGD, Krankenkassen, Arbeitgebern und Eigenverantwortung."

Abrechnung von Impfungen

Die Kostenübernahme von Schutzimpfungen zur Abwehr berufsbedingter Risiken ist gesetzlich nicht konkret geregelt, sondern ergibt sich aus den allgemeinen Rechtsgrundsätzen im Rahmen der den Arbeitgebern obliegenden Fürsorgepflicht. Gleichwohl sehen sehr viele Arbeitgeber diese Verpflichtung nicht. Möglicherweise entsteht durch einen europäischen Vorstoß ein neuer Druck. Erst Ende 1997 wurde die „Richtlinie über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit" (90/679/EWG) aktualisiert, die den Arbeitgebern die Kostenübernahme entsprechender Schutzimpfungen auferlegt. Die Umsetzung in nationales Recht steht zur Entscheidung durch den Bundesrat an. Den Bundestag hat der Entwurf bereits am 24.8.1998 passiert.

Mit dem Inkrafttreten des Beitragsentlastungsgesetzes zum 1.1.1997 zählt die Prävention nicht mehr zum gesetzlichen Leistungskatalog der Krankenkassen. Aus der Reihe der präventiven Maßnahmen können von den Krankenkassen nur noch Schutzimpfungen als Satzungsleistungen angeboten werden. Inzwischen weichen viele Krankenkassen von ihrer bisher geübten Praxis ab, die in den Impfempfehlungen der STIKO genannten Impfungen quasi automatisch zu ihren Leistungen zu erklären. Den Rückzug des ÖGD aus dem aktiven Impfgeschäft haben die Kassenärztlichen Vereinigungen unverzüglich auf- und als Chance zur Erweiterung des Leistungsspektrums wahrgenommen. Auch die Krankenkassen waren gerne bereit, die entstandenen Finanzierungslücken zu schließen. Damit Impfleistungen auf KV-Ebene möglichst über alle Kassenarten einheitlich erbracht werden, verständigten sich die Vertragspartner auf der Landesebene auf Impfvereinbarungen, die Art und Vergütung der Schutzimpfungen regeln.

Theoretisch kann eine einzige STIKO-Empfehlung zu 16 unterschiedlichen Länderempfehlungen, 23 Lösungen in den KV-Bereichen oder knapp 500 individuellen Kassenregelungen mutieren – mit Blick auf den Impfgedanken ein Horrorszenario. Allerdings ist einzuräumen, daß die Krankenkassen angesichts eines gesetzlich nahezu umfassend geregelten gemeinsamen und einheitlichen Leistungskataloges geradezu händeringend nach sinnvollen wettbewerblichen Tätigkeitsfeldern suchen, um sich voneinander abzugrenzen.

Impfstoffe unterliegen der Apothekerpflicht

Die 5. Novelle zum Arzneimittelgesetz (AMG) hat 1994 Impfstoffe aus Gründen der Arzneimittelsicherheit der Apothekenpflicht unterstellt. Konnte vorher der

Arzt vom Hersteller oder spezialisierten Impfstoffgroßhändlern direkt beliefert werden, verlängert sich nach der Neuregelung die Transportkette vom Hersteller über den Großhandel, die Apotheke und den Patienten bis zum impfenden Arzt erheblich. Logischerweise sollte aber bei thermolabilen, kühlkettenpflichtigen Produkten der Transportweg so kurz wie möglich gestaltet sein. Die Arzneimittelsicherheit wird also nicht nur nicht verbessert, sondern der Vertrieb von Impfstoffen um mindestens 30% durch die Systematik der Arzneimittelpreisverordnung verteuert. Die Apothekenpflicht für Impfstoffe belastet die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) mit jährlich mindestens 50 Millionen DM (unkorrigiertes Wortprotokoll der 88. Sitzung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages). Um nicht auch noch den Bezug teurerer Einzelpackungen finanzieren zu müssen, sehen die meisten Impfvereinbarungen auf KV-Ebene vor, die kostengünstigeren Großpackungen über den Sprechstundenbedarf abzurechnen. Auf diesem Wege nicht auszuschließen ist die Mitversorgung einzelner Privatpatienten auf Kassenkosten.

Als weitaus gravierendere Folge führt aber diese aus ökonomischen Zwängen geborene Abrechnungspraxis ganz zwangsläufig zu einem Informationsverlust. Der patientenbezogene Impfstatus ist nur noch aus dem persönlichen Impfpaß ablesbar, wobei man sich bis heute noch nicht einmal auf einen bundesweit einheitlichen und ausschließlich zu verwendenden Impfpaß verständigen konnte. Dieses Informationsdefizit verhindert den Aufbau einer epidemiologischen Datenbank, die allein verläßliche Aussagen über den allgemeinen Impfstatus, über die Notwendigkeit von Impfprogrammen mit Blick auf erforderliche Durchimpfungsraten, aber auch über gebotene Interventionsstrategien zum Beispiel bei epidemischen Ausbrüchen erlaubt. Die desolate Datenlage im Bereich der Impfversorgung gilt gleichermaßen für das gesamte Gesundheitswesen.

Die derzeitige Impfsituation

Die derzeitige Impfsituation läßt sich zusammenfassend kennzeichnen:

- die Rahmenbedingungen sind chaotisch,
- Kompetenzen, Aufgaben und Verantwortung der Beteiligten sind unklar,
- Erkenntnisse über die tatsächliche Impfsituation liegen nicht vor,
- ein patienten- oder versichertenbezogenes Case-Management ist unmöglich und
- Ressourcen werden nicht zielgerichtet verwendet.

Diese vielleicht etwas langatmig erscheinende Ist-Analyse macht aber mehr als deutlich, daß bei Beibehaltung der gegenwärtigen Strukturen die Durchsetzung des Impfgedankens zum Scheitern verurteilt ist.

„Die Krankenkassen – und das gilt für alle Kassen und Kassenarten – bekennen sich zu ihrer Verantwortung für das Impfwesen."

Die Krankenkassen wollen weiterhin Aufgaben und Kosten übernehmen, sind aber weder Willens noch sehen sie sich in der Lage, die Finanzverantwortung alleine zu tragen. So enthält z.B. das Zehn-Punkte-Programm des RKI, verabschiedet anläßlich eines Kolloquiums ohne Beteiligung der Krankenkassen am 11. Juli 1998, zwar durchaus überlegenswerte und diskussionswürdige Ansätze, insbesondere was die Öffentlichkeitsarbeit anbetrifft, liegt aber völlig daneben, indem ausschließlich die Krankenkassen den Zahlmeister spielen sollen.

Forderungen an das deutsche Impfsystem

Der Bundesverband der Betriebskrankenkassen fordert daher zunächst eine zwischen den Beteiligten klare Abgrenzung der Zuständigkeiten sowohl in bezug auf die Aufgabe als auch auf die entsprechende Finanzverantwortung. Nach unseren Vorstellungen behält die öffentliche Hand Verantwortung für übergeordnete Bereiche wie die akute Seuchenbekämpfung und übernimmt zusätzlich die langfristig angelegte Ausrottung von Krankheitserregern z.B. in Anlehnung an WHO-Zielsetzungen. Kollektiver Impfschutz ist eine gesellschafts- und gesundheitspolitische Aufgabe, die aus Steuermitteln zu finanzieren ist. Von hohen Durchimpfungsraten profitieren nämlich auch die sogenannten „freerider" und die Impfgegner, die, aus welchen Gründen auch immer, entweder nicht geimpft werden oder sich nicht impfen lassen wollen. Wir sehen unverändert die Zuständigkeit der GKV für den Individualschutz. Die Arbeitgeber sollten über die Berufsgenossenschaften zum Schutze ihrer Arbeitnehmer gegen Infektionsgefahren am Arbeitsplatz zur Abwehr berufsbedingter Risiken verpflichtet werden. Und auch die Bürgerinnen und Bürger haben ihren spezifischen Beitrag zu leisten. Die Fürsorgepflicht des Staates oder der Versorgungsauftrag der GKV endet immer dort, wo der private Bereich prägend in den Vordergrund tritt und dies ist stets der Fall im Urlaub und auf Reisen.

Die zweite Forderung des BKK Bundesverbandes gilt der Transparenz über den individuellen Impfstatus. Die impfenden oder die abrechnenden Stellen sind zur Datenlieferung zu verpflichten. Die richtigen Bürger können nämlich zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Impfungen nur bekommen, wenn bekannt ist, wer wann was braucht.

Das Impfkonzept des BKK-Bundesverbandes

Das Konzept des BKK-Bundesverbandes zur Neustrukturierung des Impfwesens beruht auf der Philosophie, daß alle Beteiligten ihren solidarischen Beitrag zur Verwirklichung des Impfgedankens zu leisten bereit sind. Insofern sind unsere zuvor genannten Forderungen – erstens Regelung der Zuständigkeiten und zweitens Gewährleistung von Transparenz – die beiden tragenden Säulen dieses Konzeptes.

Die zwei Teile des Impfkonzeptes

- Der Gesetzgeber regelt die grundsätzlichen Zuständigkeiten, die der öffent-

lichen Hand in Form der Länder, der Krankenkassen, der Arbeitgeber und die Bereiche der Eigenverantwortung. Die Zuweisung der jeweiligen Aufgaben ist zugleich mit der entsprechenden Finanzverantwortung verknüpft.

- Der Gesetzgeber ermächtigt den Verordnungsgeber, auf der Grundlage der Empfehlungen des in seinem Amtsbereich tätigen Sachverständigenausschusses Impfungen und Impfstrategien den Beteiligten entsprechend den gesetzlich bestimmten Zuständigkeiten zuzuordnen.

- Die Länder bedienen sich des öffentlichen Gesundheitsdienstes, der – wie schon vor vielen Jahren auch – kostenlose Reihenimpfungen in Kindergärten und Schulen sowie an öffentlich bekannt gemachten Stellen durchführt.

- Individuelle Basisimpfungen werden zu Lasten der GKV im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht. Die Einzelheiten bestimmt der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen in Impfrichtlinien.

- Berufsbedingter Impfschutz sowie Impfungen im Rahmen der Eigenvorsorge erfolgen gegen Entgelt wahlweise durch den ÖGD oder durch niedergelassene Ärzte.

„Damit aussagekräftige Informationen über den individuellen sowie kollektiven Impfstatus zur Verfügung stehen, müssen alle Impfungen dokumentiert werden."

Teil II: Datenaustausch

Der zweite Teil des Impfkonzeptes regelt dementsprechend die Datenübermittlung, die Datenzusammenführung und den Datenaustausch.

- Die Transparenz der zu Lasten der GKV durchgeführten Impfungen ergibt sich quasi von alleine durch das für die vertragsärztliche Versorgung verbindliche Rezeptblatt (Muster 16). Zu diesem Zweck werden die Impfstoffe als Einzelpackungen auf den Namen des Versicherten verordnet, im Statusfeld 8 gekennzeichnet, über die Apotheke bezogen und von dieser mit den Krankenkassen auf dem üblichen Wege abgerechnet.

- Der ÖGD bezieht die Impfstoffe in für Reihenimpfungen angemessenen Gebinden direkt vom Hersteller. Der ÖGD wird mit Lesegeräten für die Krankenversichertenkarte ausgestattet und ergänzt im Zusammenhang mit den Reihenimpfungen den versichertenbezogenen KV-Kartenausdruck um die Impfstoffangaben. Diese Belege – entweder in Papierform oder auf Datenträger – werden vom ÖGD gesammelt und in bestimmten Zeitintervallen, z.B. quartalsweise, an die Datenannahmestellen der Krankenkassen übermittelt.

- Vertragsärzte und Apotheken auf der einen Seite sowie der ÖGD auf der anderen Seite verfahren analog bei Impfungen auf Kosten der Arbeitgeber bzw. im Rahmen der Eigenvorsorge.

- Da rund 10% der Bevölkerung privat versichert sind, werden entsprechende Vereinbarungen mit den privaten Krankenversicherern geschlossen.

- Die Krankenkassen führen die übermittelten Daten versichertenbezogen zusammen, erhalten somit einen Überblick über den individuellen Impfstatuts und informieren ihre Versicherten über ggf. ausstehende Impfungen. Die Daten werden anonymisiert, entsprechend den Erfordernissen epidemiologischer Auswertungen oder im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung aggregiert und von den Krankenkassen dem RKI, ggf. auch dem ÖGD zur Verfügung gestellt.

Umsetzung des Impfkonzeptes

Zur Umsetzung des Impfkonzeptes bilden die Beteiligten gleichsam ein arbeitsteiliges Impfteam.

- Der Gesetzgeber schafft die Grundlagen durch Änderung der obergesetzlichen, sozialgesetzlichen und datenschutzrechtlichen Bestimmungen sowie der arbeitsrechtlichen Vorschriften. Darüber hinaus ist das AMG in Bezug auf Ausnahmeregelungen von der Apothekenpflicht und der Arzneimittelpreisverordnung zu novellieren.

- Der ÖGD, die Vertragsärzte und die Krankenkassen handeln im Rahmen der ihnen zugewiesenen Zuständigkeiten, wobei die Krankenkassen zusätzlich die Datenzusammenführung und Versicherteninformation übernehmen.

- Epidemiologie, Überwachung der Impfziele und Gesundheitsberichterstattung obliegen dem RKI und ggf. dem ÖGD.

- Die Industrie trägt Sorge dafür, daß nicht zuletzt wegen haftungsrechtlicher Konsequenzen arzneimittelrechtliche Zulassungen an den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepaßt werden und die Fachinformationen mit den Empfehlungen der STIKO in Einklang stehen. Packungsgrößen entsprechen den Bedürfnissen des ÖGD sowie der ambulanten Versorgung. Die Preisgestaltung erfolgt unter Berücksichtigung der durch das Impfkonzept induzierten Mengenentwicklung.

- Die Apotheker beteiligen sich durch die Vereinbarung von Vertragspreisen.

Nur wenn alle Beteiligten an einem Strang ziehen, sind Impfraten annähernd in der Größenordnung zu erzielen, die der Breite des Erregerspektrums und der Tiefe des Impfschutzes gerecht werden. Wir appellieren daher an alle, ihre Partialinteressen hintanzustellen und im Interesse des Impfgedankens sich einer gemeinsamen Lösung nicht zu verschließen. Das Impfkonzept des Bundesverbandes der Betriebskrankenkassen bietet hierfür eine geeignete Grundlage. ❑

R. Clemens · SmithKline Beecham Biologicals, Rixenart, Belgien

Auf welche neuen Impfstoffe müssen wir uns vorbereiten?

Mit der Einführung neuer Technologien hat die Impfstoff-Forschung und -Entwicklung eine für viele unerwartete Renaissance erfahren. In den letzten 15 Jahren wurden mehr innovative Impfstoffe entwickelt und zugelassen, als in der gesamten vorherigen Aera seit der Entwicklung des ersten Pockenimpfstoffes durch Jenner. Unter den Neuentwicklungen der letzten Jahre sind so wichtige Vakzine wie rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe, Haemophilus-influenzae-Typ-b-Konjugatvakzinen, azelluläre Pertussisimpfstoffe (DTPa) und DTPa-Kombinationen sowie eine orale Rotavirusvakzine. In den nächsten fünf bis zehn Jahren wird sich die Anzahl neuentwickelter und zugelassener Impfstoffe verdoppeln, was große Anforderungen an die Impflogistik und das Gesundheitssystem insgesamt stellen wird.

Während in der Vergangenheit Impfstoffe im wesentlichen eine humorale Immunantwort induzieren sollten, wird bei den neuen Vakzinen der T-Zell-vermittelten Immunität sowie bei oralen und nasalen Impfstoffen der Mukosaimmunität vermehrt Beachtung geschenkt. Dabei spielen moderne Adjuvantien und neue Applikationsvehikel eine entscheidende Rolle. In der präklinischen Entwicklung befinden sich sogenannte DNA-Impfstoffe. Diese Technologie hat den Vorteil, daß sie intra- und extrazelluläre Infektionen imitieren und somit eine intensive humorale und zelluläre Immunantwort induzieren kann. Ungeklärt sind dabei noch entscheidende Fragen hinsichtlich Immunpersistenz, Langzeitsicherheit und Teratogenität, so daß erst in fernerer Zukunft diese Technologie routinemäßig zum Einsatz kommen dürfte.

„Bei den neuen Vakzinen wird der T-Zell-vermittelten Immunität, sowie der Mukosaimmunität eine verstärkte Beachtung geschenkt."

Die Entwicklung neuer Impfstoffe hat in den letzten Jahren erheblich an Komplexität zugenommen. Die durchschnittliche Entwicklungszeit einer Vakzine beträgt acht Jahre, verglichen mit zwölf Jahren bei einem Pharmazeutikum. Acht von zehn Impfstoffkandidaten, die aus der präklinischen Forschung in die klinische Entwicklung gehen, kommen nicht zur Zulassung oder Markteinführung. Während der Entwicklung muß nicht nur die Sicherheit und die Immunogenität eines Impfstoffes nachgewiesen werden, sondern bei innovativen Impfstoffen auch die protektive Wirksamkeit. Dies führt dazu, daß während der klinischen Entwicklung eines Impfstoffes wie der Hepatitis-A-Vakzine oder der azellulären Pertussivakzine über 50 000 Personen geimpft worden sind. Damit steigen natürlich auch die Entwicklungskosten, im Falle von DTPa (Infanrix) auf 250 Mio. US-Dollar.

In Tabelle 1 ist aufgelistet, welche neuen Impfstoffe in den nächsten fünf bis sieben Jahren zur Zulassung kommen dürften.

Kinderimpfstoffe

Schwerpunkt der Entwicklung von Kinderimpfstoffen sind Kombinationsvakzinen. In den USA erhält ein Kind bis zum abgeschlossenen zweiten Lebensjahr 15 Impfinjektionen! Mit der Entwicklung zusätzlicher Antigene ist deren erfolgreiche Einführung in Impfprogramme nur über Kombinationsvakzinen möglich, da die Compliance sonst drastisch abnehmen würde. Kombinationsvakzinen sind gut verträglich und immunogen. Befürchtungen in der Vergangenheit, das Immunsystem mit gleichzeitiger Gabe immer neuer Antigene zu überladen, scheinen unbegründet zu sein.

„Schwerpunkt der Entwicklung von Kinderimpfstoffen sind Kombinationsvakzinen."

Ralf Clemens
SmithKline Beecham Biologicals,
Rue de l'Institute 89, 1330 Rixenart, Belgien

Tabelle 1
Neue Impfstoffe, die in den nächsten fünf bis sieben Jahren zur Zulassung kommen dürften

Kinder	Jugendliche/Erwachsene	Ältere Menschen	Reisende
DTPa-IPV-HBV/Hib	dtpa-Booster	Pneumokokken-Konjugat	Hepatitis A-Typhus
DTPa-IPV-HBV-HAV/Hib	Lyme-Borreliose	Influenza (nasal)	ETEC (oral)
Meningokokken-C-Konjugat	Herpes simplex (HSV)	Varizella-Zoster (RSV)	Campylobacter
Meningokokken B	Humanes Papillomavirus (HPV)		Shigella
Pneumokokken-Konjugat (7- bis 11-valent)			Malaria
Rotavirus (oral)			Hepatitis E
Enterotoxische E. coli ETEC (oral)			
Influenza (nasal)			
MMR-V			

Kernelement der bakteriellen Kombinationsimpfstoffe ist der azelluläre Pertussisimpfstoff in Kombination mit Diphtherie- und Tetanustoxoiden, DTPa. In Deutschland seit mehr als einem Jahr als weltweit erstem Land und nachfolgend vielen anderen europäischen Ländern zugelassen ist die Kombination von DTPa mit inaktiviertem Salk-Polioimpfstoff und Haemophilus influenzae Typ b, DTPa-IPV/Hib. Im Jahre 2000 wird voraussichtlich die erste sechsfach Kombination mit zusätzlich Hepatitis-B-Antigen, DTPa-IPV-HBV/Hib verfügbar sein. Aufgrund der Tatsache, daß Kleinkindern epidemiologisch eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung der Hepatitis A zukommt, wird in den USA vom CDC sowie auch in einigen europäischen Ländern eine universelle Hepatitis-A-Impfung aller Kleinkinder vorgeschlagen. Hinzu kommt, daß weiterhin neuere Daten aus Belgien, Frankreich und Südamerika belegen, daß über die Hälfte aller Fälle von akutem Leberversagen im Kindesalter durch Hepatitis-A-Infektionen ausgelöst werden. Um dies zu erleichtern, befindet sich eine siebenfach Kombination mit HAV in der klinischen Entwicklung.

Gibt es ein optimales Impfschema?

In der Zukunft dürfte erneut die Diskussion über das optimale Impfschema aufkommen. Mehrere europäische Länder haben von einer dreifach Grundimmunisierung mit Booster im zweiten Lebensjahr auf ein Impfschema drei, fünf, zwölf Monate gewechselt. Aufgrund der Immunkinetik der Einzelkomponenten DTPa, Hepatits B, IPV und Hib scheint dies generell möglich zu sein, bedarf aber sicherlich weiterer Studien.

Pneumokokken-Konjugate

Ein wichtiger Meilenstein zur Prävention von *Streptococcus-pneumoniae*-Infektionen wurde auf dem letztjährigen ICAAC vorgestellt: Ein 7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff zeigte nach drei Dosen im ersten Lebensjahr einen 100%igen Schutz gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen der in der Vakzine enthaltenen Serotypen sowie eine signifikante Reduktion von Otitis media. 9- und 11-valente Pneumokokken-Konjugate sind in klinischer Prüfung. Der erste Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für Säuglinge dürfte in etwa ein bis zwei Jahren in Deutschland verfügbar sein.

Meningokokken-Konjugate

In der Endphase der klinischen Entwicklung sind verschiedene Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe. Meningokokken-C-Impfstoffe werden in etwa zwei Jahren zur Verfügung stehen, während an Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken A, W, Y mit weniger Nachdruck gearbeitet wird. Es zeichnet sich ab, daß unmittelbar nach der Verfügbarkeit von Meningokokken-C-Impfstoffen in England eine „catch-up" Impfkampagne von Kleinkindern und Adoleszenten durchgeführt werden wird. Die Entwicklung einer Meningokokken-B-Vakzine gestaltet sich schwieriger. Ein Impfstoff aus Kuba und ein Impfstoff aus Norwegen zeigten eine relativ gute Wirksamkeit bei Adoleszenten, während die Ergebnisse bei Säuglingen eher enttäuschten.

MMR-Vakzine

Bei den viralen Impfstoffen konnte nach initialem Interferenz- und Verträglichkeitsproblem schließlich gezeigt werden, daß ein MMR-Impfstoff mit einem Varizellen-Impfstoff kombinierbar ist. Diese MMRV-Vakzine ist in der Phase 3 der Entwicklung und wird möglicherweise schon im nächsten Jahr zur Zulassung eingereicht. Damit sollte die Akzeptanz der Varizellenimpfung, die in den USA seit mehreren Jahren eine Routineimpfung ist, auch in Deutschland steigen.

Rotavirus-Impfstoff

In den USA seit kurzem zugelassen ist der erste orale Rotavirusimpfstoff. Der Impfstoff, der in drei Dosen verabreicht wird, ist gut verträglich und hochwirksam gegen schwere Rotavirus-Diarrhoe im Säuglingsalter, wie eine Studie in Finnland nachgewiesen hat.

E. coli

Ein anderer Impfstoff gegen Diarrhoe, hervorgerufen durch enterotoxische *E. coli*, hat sich ebenfalls bei Kleinkindern als wirksam erwiesen. Eine Kombination dieser oralen ETEC-Vakzine mit einem Rotavirusimpfstoff der zweiten Generation dürfte etwa 2005 zur Zulassung kommen.

Neuartige Influenza-Vakzine

Ein nasaler Influenzalebendimpfstoff für Kinder ist in den USA zur Zulassung eingereicht. Dieser Impfstoff – gegeben als zwei Sprühschübe in die Nase – hat in einer exzellenten klinischen Studie einen protektiven Schutz von 95% im ersten Jahr und von etwa 90% im Folgejahr ergeben.

„In den nächsten Jahren ist eine grundlegende Änderung der Impfstrategie bei der Grippeimpfung von Kindern zu erwarten."

Kleinkinder sind ein wichtiges Reservoir zur Aufrechterhaltung des Influenzainfektionszyklus, außerdem besteht vor allem bei Kindern mit Allergie, pulmonalen oder kardialen Vorerkrankungen eine bedeutende Morbidität durch Influenzainfektionen. Während jährliche Injektionen einer Grippeprophylaxe von den Kindern und Eltern abgelehnt werden, haben Marktstudien gezeigt, daß die Akzeptanz einer nasalen Grippeimpfung von Kindern und Eltern hoch ist.

Impfstoffe für Jugendliche und Erwachsene

Ein Alterssegment, das bei der Etablierung von Impfstrategien lange vernachlässigt wurde, sind Jugendliche. Boosterimpfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Polio und Pertussis sind empfohlen.

„Jugendliche sollten die wichtigste Zielgruppe für Impfungen gegen STD sein."

In erster Linie ist hier natürlich eine Hepatitis B „catch-up"-Impfung zu erwähnen. Wichtige STD-Impfstoffe in der Entwicklung sind eine rekombinante Herpes simplex Virus (HSV) und eine rekombinante Vakzine gegen das Humane Papillomavirus (HPV). Der rekombinante Impfstoff gegen HSV1 und 2, formuliert mit einer neuartigen Adjuvantienkombination, hat in einer ersten Wirksamkeitsstudie vielversprechende Ergebnisse zum Schutz von Frauen gegen genitale Herpeserkrankungen gezeigt. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Zwei HPV-Impfstoffe sind in der Frühphase der klinischen Erprobung. Ziel dieser Impfstoffe ist die Verhinderung von Zervixkarzinomen. Aufgrund dieses klinischen Endpunktes ist die Entwicklung allerdings schwierig und langdauernd. Letztendliches Ziel ist, eine Kombinationsvakzine HBV-HSV-HPV für jugendliche Frauen zu entwickeln.

Pertussis-Impfstoff

Für Jugendliche und Erwachsene gleichermaßen wichtig ist ein Pertussis-Boosterimpfstoff. Es ist belegt, daß weder eine Pertussisinfektion noch eine Pertussisimpfung lebenslangen Schutz bieten, und daher Boosterimpfungen notwendig sind. Während dies mit den früheren DTPw-Ganzkeimimpfstoffen aufgrund der Nebenwirkungen nicht möglich war, erlauben die neuen azellulären Pertussisimpfstoffe eine solche Strategie. Eine DTPa-Boosterimpfung mit reduziertem Antigengehalt („dtpa-Booster") befindet sich zur Zeit in der Zulassung. Durch gezielte Boosterimpfung mit dtpa kann nicht nur die Pertussismorbidität bei Jugendlichen und Erwachsenen reduziert werden, sondern auch bei Säuglingen vor dem sechsten Lebensmonat! Durch Studien in Deutschland, Finnland und den USA ist belegt, daß etwa ein Drittel aller schweren Pertussisfälle bei Säuglingen auftreten, die noch keinen ausreichenden Impfschutz besitzen. In etwa drei Viertel aller Fälle werden diese Säuglinge von ihren Eltern oder älteren Geschwistern infiziert. Durch einmalige Boosterimpfung der Eltern und Kontaktpersonen kann dieses Risiko erheblich reduziert werden. Idealerweise könnte diese Boosterimpfung der Eltern vom Gynäkologen oder Pädiater durchgeführt werden.

Neu: Impfstoffe gegen Lyme-Borreliose in den USA

Seit Anfang dieses Jahres ist in den USA der weltweit erste rekombinante Impfstoff gegen Lyme-Borreliose verfügbar, zunächst für Erwachsene und Jugendliche, in Kürze auch für Kinder. Nach drei Injektionen dieses Impfstoffes besteht ein Schutz von etwa 90% gegen typische Lymeerkrankungen und fast von 100% gegen inapparente Lymeinfektionen. Dieser Impfstoff ist für die Anwendung in Deutschland nicht geeignet, da die in den USA vorkommende Borrelien-Spezies hier nur in 15% aller Infektionen gefunden werden. Da in Deutschland pro Jahr etwa 60 000 Borreliosefälle auftreten und somit die Inzidenz höher ist als an der amerikanischen Ostküste, wird mit Nachdruck an der Entwicklung einer europäischen Lyme-Vakzine mit mehreren Borrelienarten gearbeitet. Dieser Impfstoff ist aber frühestens in etwa drei Jahren zu erwarten, eventuell in Kombination mit einem FSME-Impfstoff als „Zeckenvakzine".

Impfungen bei älteren Menschen

Eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität älterer Menschen sind Infektionen des Respirationstraktes. Impfstoffentwicklungen fokussieren daher eine Verbesserung des Influenza-Impfstoffes, wobei allerdings Ansätze mit verschiedenen Adjuvantien nicht den erhofften Effekt brachten. Weiterhin sind in Zusammenarbeit mit den Bundesbehörden wichtige Untersuchungen initiiert worden, um im Falle einer neuen Pandemie eine ausreichende Impfstoffversorgung für Deutschland und Europa sicherzustellen.

Eine weitere Frage, die zur Zeit klinisch untersucht wird, ist, ob die Konjugierung von Pneumokokken-Impfstoffen mit einem Proteincarrier bei älteren Menschen eine höhere Wirksamkeit er-

zielt. Verglichen werden daher 11-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe mit den zugelassenen 23-valenten unkonjugierten Pneumkokken-Impfstoffen. Schließlich wird in einer großen Studie, die bereits über mehrere Jahre läuft, untersucht, ob eine Impfung älterer Menschen mit einem Varizellenimpfstoff die Zosterinzidenz reduzieren kann. Diese Hypothese beruht auf Beobachtungen, daß eine Varizellenimpfung von HIV-infizierten Kindern und von Kindern nach Transplantationen die Erkrankungsrate an Zoster im Vergleich zu nichtgeimpften Kindern signifikant reduzieren kann.

Reiseimpfungen

Nach der erfolgreichen Einführung des Hepatitis-A- und Hepatitis-A/B-Impfstoffes dürfte die nächste Kombination – Hepatitis A und Typhus – noch in diesem Jahr den Reisemedizinern und Reisenden zur Verfügung stehen. Ebenfalls in den nächsten zwölf Monaten werden die ersten Daten zur protektiven Wirksamkeit eines neuen, rekombinierten Hepatitis-E-Impfstoffes vorliegen. Hepatitis E ist mit einem Anteil von etwa 25% die häufigste akute infektiöse Hepatitis in Südasien und Nordasien. Infektionen in der Schwangerschaft gehen mit einer 30%igen Letalität einher. Sollte sich der Impfstoff als wirksam erweisen, wären die Zielgruppen Schwangere und Langzeitreisende in Hochendemiegebiete.

Reisediarrhoe

Ein wichtiger zukünftiger Impfstoff für Reisende ist die bereits erwähnte orale ETEC-Vakzine gegen Reisediarrhoe. Diese Vakzine hat in einer Studie an finnischen Reisenden nach Nordafrika eine Schutzrate von 82% gezeigt. Sollte sich eine ähnliche Wirksamkeit in einer weiteren Studie in Zentralamerika bestätigen, dürfte der Impfstoff im nächsten Jahr zur Zulassung anstehen. Langfristig ist eine Kombination mit einem Campylobacter-Impfstoff vorgesehen. Große Erwartungen bestehen in einen Malariaimpfstoff, der zur Zeit in Gambia getestet wird. Dieser Impfstoff hat in einer Vorstudie etwa 80% von Freiwilligen geschützt, der bisher beste Impfschutz einer Malaria-Vakzine. Sollten noch in diesem Jahr die Ergebnisse aus Gambia dies bestätigen, werden weitere Feldstudien zeigen, ob und wann der Impfstoff zur Zulassung eingereicht werden kann.

„Impfungen standen in der Vergangenheit als Synonym für Prävention. In naher Zukunft werden Impfstoffe auch zur Therapie von chronischen Infektionen und Karzinomen eingesetzt."

Diese therapeutischen Impfstoffe oder „Pharmaccine", sollen dabei eine tumor- oder infektionsspezifische T-Zell Immunantwort induzieren. Das erste „Pharmaccine", ein therapeutischer Impfstoff gegen Melanom, ist in den USA in der Zulassung. In der klinischen Prüfung sind Pharmaccine unter anderem gegen chronische Hepatitis B und C, Tuberkulose, Lebensmittelallergien, Prostatakarzinom und andere Tumorerkrankungen.

Jeder Impfstoff, insbesondere jeder prophylaktische Impfstoff, ist aber nur so gut wie die Impfprogramme, in denen er zur Anwendung kommt. Prophylaktische Impfungen bieten das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis aller medizinischen Interventionen und Strategien. Das CDC konnte zeigen, daß durch eine konsequent durchgeführte, dokumentierte und nachgeprüfte Impfstrategie 95–99% aller potenziellen Infektionen, gegen die die Impfstoffe schützen sollten, verhindert werden können. In den USA traten 1997 nur 135 Masernfälle auf, im Vergleich zu 30 000 bis 100 000 in Deutschland. Deutschland erreicht damit nicht die von der WHO geforderten Impfziele und bewegt sich bei der Masernimpfung auf dem Niveau eines Entwicklungslandes. Ebensowenig gibt es in Deutschland verläßliche epidemiologische und gesundheitsökonomische Daten, die die Implementierung neuer Impfstrategien erleichtern würden. Schließlich gibt es in Deutschland, anders als beispielsweise in England mit seinem hervorragenden Impfsystem, keine Anreize für Ärzte, eine möglichst hohe Durchimpfungsrate zu erzielen. Im Vergleich mit anderen Ländern wirkt auch die bisherige Beschränkung der Impferlaubnis auf bestimmte Arztgruppen antiquiert. Dies alles ist um so bedauerlicher, als Deutschland eine lange Tradition in der Vakzinologie hat, die präklinische und vor allem klinische Impfstoffforschung in Deutschland weltführend ist, und die Kompetenz, Kooperation und Effizienz der deutschen Impfstoffzulassungsbehörde vorbildlich ist.

J.F. Hallauer · Universitätsklinikum Charitè, Gesundheits-System-Forschung, Berlin

Sektorübergreifende Aufgabe der Zukunft

Grundsätzlich bestehen in Deutschland hervorragende Rahmenbedingungen, um Infektionskrankheiten zu bekämpfen, gegen die Impfungen zur Verfügung stehen. Impfprogramme könnten sich auf eine ausreichende Zahl von gut ausgebildeten Ärzten stützen. Die verfügbare Medizintechnik stellt sichere, kontaminationsfreie Injektionsmaterialien zur Verfügung. Wirksame, nebenwirkungsarme, kontrollierte und sichere Impfstoffe sind in Deutschland zugelassen. Es bestehen keine Schwierigkeiten in der Belieferung mit Impfstoffen; sie stehen – von seltenen Ausnahmefällen abgesehen – in ausreichender Zahl jederzeit zur Verfügung. Ein Vertriebssystem stellt sicher, daß die Impfstoffe in den Praxen und in den Gesundheitsämtern verfügbar sind. Unser Sozialsystem ist in der Lage, für jeden, der eine Impfung erhalten soll, diese Impfung kostenlos zur Verfügung zu stellen. Deutschland verfügt über eine Infrastruktur von Kinderärzten, Hausärzten und Gesundheitsämtern, die in der Lage ist, die Zielgruppen in der Regel hervorragend zur erreichen. Die hohen Durchimpfungsraten für einige Impfungen stellen dieses unter Beweis. Trotz dieser guten grundsätzlichen Voraussetzungen bestehen erhebliche Defizite in der Krankheitsbekämpfung von impfpräventiblen Infektionskrankheiten. Dies gilt insbesondere im internationalen Vergleich.

„Trotz nahezu idealer infrastruktureller und ökonomischer Grundlagen für erfolgreiche Impfprogramme bestehen in Deutschland erhebliche Impfdefizite."

Deutliche Immunitätslücken bestehen gegenüber Tetanus in der Erwachsenenbevölkerung, besonders bei älteren Frauen. Auch gegenüber der Diphtherie gibt es erhebliche Immunitätslücken, die problematisch geworden sind, nachdem seit 1991 in der früheren Sowjetunion die größten Diphtherie-Epidemien seit Einführung der Impfung zu verzeichnen sind. Unsere Immunitätslage wird durch die epidemiologische Situation in Osteuropa auf die Probe gestellt.

Bezüglich Keuchhusten besteht gut sieben Jahre nach der Wiedereinführung der allgemeinen Empfehlung immer noch ein Defizit bei den Durchimpfungsraten. Die hohe Morbidität an Keuchhusten mit zahlreichen schweren Verläufen, schweren Komplikationen und Todesfällen ist vermeidbar und kann nicht hingenommen werden.

Eine befriedigende Situation stellt sich für die Poliomyelitis dar. Seit etwa zehn Jahren wurden keine einheimischen Fälle mehr beobachtet und aufgrund der weltweit fortgeschrittenen Ausrottungsprogramme konnte inzwischen die Umstellung des aktiven Impfstoffs auf den inaktiven Impfstoff vorgenommen werden. Damit können die wenigen Fälle von impfassoziierter Poliomyelitis zukünftig vermieden werden.

Weniger vorteilhaft stellt sich die Situation bei Masern, Mumps und Röteln dar: Obwohl seit 30 Jahren ein Impfstoff zur Verfügung steht, ist es nicht gelungen, die Durchimpfungsraten auch nur annähernd auf die Höhe zu bringen, die notwendig ist, um die Zirkulation von Masernvirus zu unterbinden. 95% Durchimpfungsrate sind anzustreben, die bei einer Wirksamkeit von 95% zu einer 90%igen Serokonversionsrate führt, einer Voraussetzung zur Unterbrechung der Infektionsketten. In Deutschland sind wir davon weit entfernt: Mit 70 oder 80% Durchimpfungsraten wird das Ziel der Senkung der Masernmorbidität nicht erreicht. Die offiziellen Schätzungen geben 30 000 bis 100 000 Masernfälle pro Jahr für Deutschland an. Die Zielinzidenz von Masern ist 0,1 Fall auf 100 000 Einwohner, also 80 Fälle für Deutschland. Diese Ziele konnten z.B. in England oder Finnland erreicht werden. Ende der 80er Jahre war auch in der DDR dieses Ziel nahezu erreicht. Die Masern-Elimination ist ein erreichbares Gesundheitsziel. Deutschland gehört inzwischen zu den Hauptexporteuren von Masern in die Vereinigten Staaten von Amerika.

„Deutschland gehört inzwischen zu den Hauptexporteuren von Masern in die Vereinigten Staaten von Amerika."

Es ist eine geradezu peinliche Situation, amerikanischen Kollegen gegenüber rechtfertigen zu müssen, warum es bei uns bisher nicht möglich war, Masern entsprechend zurückzudrängen. Neben einer zweizeitigen Impfung gegen Masern, die notwendig ist, um die hohe Serokonversionsrate zu erreichen, ist es sinnvoll „Catch-up-Kampagnen" durchzuführen, wenn festgestellt wird, daß bestimmte Jahrgänge noch masernemp-

J.F. Hallauer
Universitätsklinikum Charitè, Gesundheits-System-Forschung, Berlin

fänglich sind. Die aufgrund seroepidemiologischer Befunde 1995 in England durchgeführte Kampagne kann hier als Beispiel gelten. In Deutschland besteht besonders bei der 2. Impfung gegen Masern ein deutliches Defizit.

Günstiger sieht die Situation bei Haemophilus influenzae Typ B aus. Seit Einführungen der Impfungen ist die Zahl der schweren Fällen an Meningitis signifikant zurückgegangen. Unbefriedigend bleibt weiterhin die Kontrolle der Hepatitis B mit geschätzten 50 000 Infektionen, entsprechend 25 000 vermuteten klinischen Verläufen. Insbesondere die schweren und chronischen Verläufe der Hepatitis B, die entweder zur Leberzirrhose oder zum Leberzellkarzinom führen, stellen mit ca. 1000 Todesfällen in Deutschland pro Jahr eine erhebliche Belastung dar. Während die Säuglingsimpfung gegen Hepatitis B gut vom System aufgenommen wurde, ist es nicht gelungen, die Jugendlichenimpfung entsprechend umzusetzen. Mit einem Häufigkeitsgipfel der Hepatitis B in den Altersgruppen 15 bis 30 Jahre ist aber gerade die Jugendlichenimpfung geeignet, zu einer nachhaltigen Reduktion der Inzidenz der Hepatitis B zu führen.

„Eine der wesentlichen Ursachen für die ungenügende Impfsituation sind mangelnde Koordination und Abstimmung der beteiligten Sektoren."

Welches sind die Ursachen der ungenügenden Ergebnisse unserer Impfbemühungen?

Befragt man die einzelnen Beteiligten, bekennen sich alle zum Impfgedanken. Im Vergleich zu anderen Staaten ist in der Tat das deutsche System besonders komplex. Die Verantwortlichkeit ist auf eine Reihe von Beteiligten verteilt, ohne daß die verschiedenen Sektoren rechtlich und organisatorisch koordiniert oder abgestimmt sind. Von Seiten des Staates, des Bundesgesundheitsministeriums und der nachgeordneten obersten Gesundheitsbehörden ist durch die Umstrukturierung und Neuorientierung des Robert-Koch-Institutes ein erster Schritt in die richtige Richtung getan worden. Der eklatante Mangel an epidemiologischen Instrumenten und Wissen kann in den nächsten Jahren abgebaut werden. Es ist eine unabdingbare Voraussetzung, daß Krankheiten, gegen die geimpft wird, mit adäquaten Instrumenten epidemiologisch beobachtet werden. Die Ignoranz, die Deutschland sich bis jetzt auf diesem Gebiet geleistet hat, ist nicht zu rechtfertigen.

Die fehlende Einheitlichkeit der Impfempfehlungen und deren Rechtsunverbindlichkeit sind schon anderer Stelle beschrieben worden. Das systematische Ausbluten des öffentlichen Gesundheitsdienstes auf kommunaler Ebene schwächt diesen Sektor so nachhaltig, daß derzeit nicht erwartet werden kann, daß durch die Gesundheitsämter flächendeckend Impfungen durchgeführt werden können. Dennoch bleibt die Einbindung des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Impfkampagnen wichtig.

Rolle der forschenden Industrie

In der öffentlichen und gesundheitspolitischen Diskussion bleibt ein Beteiligter häufig außen vor, der für die Entwicklungen von Impfstoffen unverzichtbar ist: die forschende Industrie, die Hersteller. Aus der Forschung sind uns in den letzten 15 Jahren mehr Instrumente zur Prävention von Infektionskrankheiten zur Verfügung gestellt worden, als in den 200 Jahren zuvor. Diese Entwicklung wird rasant fortgesetzt werden. Neue Impfungen zielen nicht nur auf typische Erkrankungen des Kindesalters, sondern werden auch für Erwachsene und alte Menschen Immunprophylaxe-Möglichkeiten anbieten, die vom Gesundheitssystem aufgegriffen werden müssen. Ein verbesserter Dialog zwischen forschender Industrie und Anwendern im Medizinbetrieb sowie den Verantwortlichen auf der Selbstverwaltungsebene ist erforderlich, um unser Gesundheitssystem auf die kommenden Innovationen, einschließlich ihrer wirtschaftlichen Implikationen vorzubereiten.

Rolle der Kassenärzte

Zum Erreichen von Gesundheitszielen, um bestimmte Erkrankungen zurückzudrängen oder zur Umsetzung von operativen Vorgaben wie Durchimpfungsraten, ist die kooperative, aktive Mitarbeit der Kassenärzte absolute Voraussetzung. Es ist die einzige Möglichkeit, in unserem System Impfprogramme erfolgreich durchzuführen. Der öffentliche Gesundheitsdienst kann weder personell noch von der Budgetausstattung her in absehbarer Zeit diese Aufgabe wieder übernehmen.

„Impfungen werden in Deutschland überwiegend durch niedergelassene Ärzte durchgeführt. An der Diskussion über das Impfwesen und dessen Weiterentwicklung haben die Vertragsärzte bisher jedoch nur marginal teilgenommen."

Seine Rolle beschränkt sich auf bestimmte ergänzende Ansätze, die Gesundheitserziehung, Aufklärung oder den privilegierten Zugang zu schwer erreichbaren Zielgruppen. Sind die Vertragsärzte ein unverzichtbares Glied der Kette eines Impfprogrammes, muß ihnen die Durchführung von Impfungen leicht und nicht schwer gemacht werden. Erschwernisse in rechtlicher Hinsicht bestehen bei überzogenen juristischen Anforderungen an die Aufklärungspflicht vor der Impfung. Wirtschaftliche Erschwernisse bleiben bestehen, wenn die Abrechnungsmodalität der Impfstoffkosten und Impfleistungen, die ab dem 1.1.1999 außerhalb des Budgets vergütet werden, nicht auch für den einzelnen Vertragsarzt „Budget unschädlich" abgerechnet werden können. Unangemessene Regeln im „Kleingedruckten" können die Motivation des niedergelassenen Arztes für die breite Anwendung von Impfungen torpedieren. Eine eindeutige Verankerung der Impfleistungen im Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung ist unabdingbar. Sie ist Voraussetzung für die in Zukunft notwendige klare Aufgabenzuweisung von Impfungen als Indi-

vidualschutz an den Vertragsarzt und die Finanzierungsverantwortung dieser Impfleistungen durch die gesetzliche Krankenversicherung. Es ist evident, daß Vertragsärzte und Krankenkassen in die Entscheidungsprozesse bei der Entwicklung, Durchführung und Erfolgskontrolle von Impfprogrammen einbezogen werden müssen.

„Ein Nationales Impfprogramm würde bedeuten: Zieldefinition durch die Politik, Planung und Umsetzung durch die Beteiligten sowie eine begleitende Erfolgskontrolle."

Die reine Verfügbarkeit eines Impfstoffes führt nicht zu Änderungen von Morbidität und Mortalität, wenn es nicht gelingt, diese Impfstoffe zeitgerecht, dosisgerecht und auch kostengerecht in der Zielgruppe zu applizieren. Einheitliche Empfehlungen z.B. der STIKO sind notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für eine erfolgreiche Krankheitsbekämpfung. Ein „Nationales Programm" ist erforderlich, das bedeutet: Ziel-Plan-Umsetzung-Erfolgskontrolle. Die Zieldefinition ist eindeutig von der Politik zu fordern, die Prioritäten setzen muß, im gesamtgesellschaftlichen Konsens und mit diesen Prioritäten auch Ressourcen-Allokation verbindet.

Über das vom Deutschen Bundestag zu verabschiedende Infektionsschutzgesetz müssen Schnittstellen definiert und Zuständigkeiten eindeutig festgelegt werden. Bei dieser Gelegenheit sind gleichzeitig die resultierenden Änderungen im Sozialgesetzbuch V vorzunehmen. Auf breiterer Basis unter Einbeziehung der Beteiligten aus Public Health, Vertragsärzteschaft und Kostenträgern sind unter Stichwortgebung und Vorbereitung durch die ständige Impfkommission die genaue Definition der Ziele, Festlegung der Reihenfolge, operative Unterziele wie Durchimpfungsraten und nicht zuletzt die Umsetzung und Erfolgskontrolle sicherzustellen. Dabei werden nicht nur das Bundesgesundheitsministerium, sondern auch die Landesgesundheitsbehörden und die Gesundheitsämter vonnöten sein ebenso wie die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die einzelnen KVen und die Krankenkassen nicht nur auf Spitzenverbandsebene, sondern auch diejenigen, die auf der Landesebene technische Fragen regeln. Mitwirken sollten auch die Hersteller, deren Informationen notwendig sind, um das System auf neue Entwicklungen vorzubereiten, damit präventivmedizinische Optionen zeitnah in einem besseren Gesundheitszustand der Bevölkerung und in einem Rückgang von Erkrankungen und Todesfällen resultieren. Die Federführung für die Entwicklung eines tatsächlichen „nationalen Impfprogramms" liegt aufgrund der Zuständigkeit im Seuchen- und Sozialrecht beim Bundesminister für Gesundheit. Die Diskussionen der letzten Monate haben gezeigt, daß alle Beteiligten bereit sind, sich konstruktiv einbinden zu lassen. ❑

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 326 © Springer-Verlag 1999

J. Bertz · Berlin

Risikofaktoren der Krebsforschung

Für die Entstehung einer Krebskrankheit ist in der Regel nicht eine einzelne Ursache verantwortlich zu machen, sondern ein Geflecht verschiedenster. Ein Teil dieser Ursachen ist mit der erkrankten Person z.B. im Sinne einer genetischen Veranlagung verbunden. Dazu treten äußere Ursachen, die mit Lebensgewohnheiten, Ernährungsweisen, Freizeitverhalten, dem Arbeitsplatz und der Umwelt verknüpft sind. Diese inneren und äußeren Ursachen von Krebskrankheiten werden unter dem allgemeinen Begriff **Risikofaktoren** *zusammengefaßt, weil jeder dieser Faktoren das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krebskrankheit erhöhen kann. Ihre jeweilige Bedeutung für die Krebsgefährdung der Bevölkerung insgesamt setzt sich aus der Höhe des Krebsrisikos im Einzelfall und der Verbreitung des jeweiligen Risikofaktors in der Bevölkerung zusammen.*

Der bedeutendste Risikofaktor für die Krebsgefährdung unserer Bevölkerung ist demnach das steigende **Lebensalter**. *Zur Zeit ist das Krebserkrankungsrisiko für Männer über 80 Jahre in Deutschland 300mal, das gleichaltriger Frauen 200mal höher als das Krebserkrankungsrisiko 10- bis 15jähriger Jugendlicher. Da der Alterungsprozess ansich unvermeidlich ist, wird das Lebensalter nur selten als der bedeutendste Risikofaktor für die Krebsentstehung angesehen. Er gilt vielmehr als wichtigste Störgröße, die grundsätzlich zu berücksichtigen ist.*

Von den verbleibenden und zum großen Teil vermeidbaren Risikofaktoren der Krebsentstehung ist das (Zigaretten-) Rauchen in unserer Gesellschaft von überragender Bedeutung. 25–30% aller Krebstodesfälle sind durch **Rauchen** *verursacht und wären durch Nichtrauchen vermeidbar. Durch das Rauchen werden insbesondere Krebskrankheiten der Mundhöhle, des Rachens, der Speiseröhre, des Kehlkopfs, der Lungen und Bronchien, der Harnblase, der Bauchspeicheldrüse und des Gebärmutterhalses verursacht.*

Ein ähnlich großer, wenn auch weniger genau abzuschätzender Anteil aller Krebstodesfälle von 20 bis 40% läßt sich auf falsche **Ernährungsweisen** *zurückführen. Darunter ist eine allgemeine kalorische Überernährung, ein zu hoher Anteil tierischen Fetts und ein zu geringer Anteil bestimmter Vitamine, Mineralien und unverdaulicher Faserstoffe aus frischem Obst und Gemüse zu verstehen. Eine so beschriebene Ernährungsweise erhöht das Risiko an Krebs der Mundhöhle, des Kehlkopfs, der Speiseröhre, des Magens, des Darms, der Bauchspeicheldrüse und wahrscheinlich auch der Brust und der Prostata zu erkranken.*

Vor allem im Zusammenwirken mit dem Risikofaktor Rauchen erhöht **Alkoholgenuß** *das Krebserkrankungsrisiko im Bereich der oberen Luft- und Speisewege – also von der Mundhöhle über Rachen und Kehlkopf bis zur Speiseröhre. Auch Krebserkrankungen der Leber und wahrscheinlich der Brustdrüse werden durch regelmäßigen Alkoholgenuß gefördert. Der Beitrag des Alkoholgenusses zu allen Krebstodesfällen wird auf etwa 3% geschätzt.*

Bedeutsamer als der Alkoholgenuß für das Krebsgeschehen in der Gesamtbevölkerung ist der Anteil der Krebssterbefälle, der auf die **Exposition am Arbeitsplatz** *gegenüber krebsauslösenden und krebsfördernden Stoffen zurückzuführen ist. Der Anteil von 4 bis 8% aller Krebstodesfälle bezieht sich nicht auf die heute am Arbeitsplatz vorherrschenden Konzentrationen gefährlicher Stoffe, sondern auf Expositionen, wie sie in den 50er und 60er Jahren zuletzt auftraten. Krebs der Lunge und der Harnblase sind in diesem Zusammenhang zu nennen.*

Im Verhältnis zu den zuerst genannten Risikofaktoren ist der Beitrag zu den Krebstodesfällen, der auf die allgemeine **Umweltverschmutzung**, *d.h. auf die Schadstoffbelastung von Atemluft, Trinkwasser und auf die Rückstände in Lebensmitteln zurückzuführen ist, mit etwa 2% wesentlich geringer als in der Öffentlichkeit bekannt. Es betrifft hauptsächlich Todesfälle an Lungenkrebs.*

Vornehmlich virale **Infektionen** *tragen ebenfalls mit etwa 5% zu den Krebstodesfällen bei. Leberkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Lymphome und Leukämien werden durch bestimmte virale Infektionen in ihrer frühen Entwicklung gefördert. Mit Helicobacter pylori trägt wahrscheinlich auch eine bakterielle Infektion zur Entstehung von Magenkrebs bei.*

Die Beachtung, die **genetischen Risikofaktoren** *entgegengebracht wird, hat vor allem durch die Bestimmung spezifischer Gene, die für die familiäre Häufung von Brustkrebs und Ovarialkrebs verantwortlich sind, in letzter Zeit zugenommen. Zusätzlich sind genetische Faktoren auch in Zusammenhang mit dem Auftreten von Darmkrebs und einer seltenen Krebskrankheit der Augennetzhaut von erheblicher Bedeutung. Insgesamt liegt der Beitrag genetischer Faktoren zum Krebsgeschehen bei etwa 5%.*

J. Bertz
Dachdokumentation Krebs, Robert Koch-Institut, Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 327–331 © Springer-Verlag 1999

P. Wallner · G. Haidinger · Institut für Tumorbiologie - Krebsforschung, Universität Wien

Umwelt und Krebs aus der Sicht der österreichischen Bevölkerung*

Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte erhoben werden, welche Bedeutung aus Sicht der österreichischen Bevölkerung Umweltfaktoren bei der Krebsentstehung zukommt. Im Rahmen der Österreichischen Krebsumfrage 1995 wurde eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung ≥15 Jahre (n=2073) befragt. Rund 60% der Respondenten messen der Umweltverschmutzung große Bedeutung für die Krebsentstehung zu, sie wird damit nach dem Rauchen als wichtigster Faktor angesehen. Die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz hat für 56% der Befragten große Bedeutung, Pestizide in Lebensmitteln für 50% und Passivrauchen für 44%. Jeweils ungefähr 25% der Respondenten messen Hochspannungsleitungen, Erdstrahlen und Wasseradern große Wichtigkeit zu. Lediglich Erdstrahlen und Wasseradern haben für Frauen größere Bedeutung als für Männer. Die Ergebnisse der Befragung zeigen, daß Umweltfaktoren in ihrer Bedeutung überschätzt werden und daß eine bessere Information der Bevölkerung über die verschiedenen Krebsrisiken notwendig ist. Es sollte dabei auf die entsprechenden Empfehlungen bezüglich Risikokommunikation, Risikodidaktik und -vergleiche zurückgegriffen werden.

Der Problemkomplex „Umwelt und Gesundheit" stellt in der öffentlichen Diskussion ein wichtiges Thema dar. Im Vordergrund steht häufig das Risiko für Krebserkrankungen. Krebs ist diejenige Erkrankung, durch die sich die österreichische Bevölkerung am stärksten bedroht fühlt [1]. Ein Aspekt betrifft die Frage, welche Bedeutung – aus der Sicht der Bevölkerung – Umweltfaktoren bei der Krebsentstehung zukommt, wobei die Problematik im Zusammenhang mit für den ÖGD wichtigen Themen wie Umweltängsten und Risikokommunikation steht [2–4]. Ebenso wird der Bereich der Gesundheitsförderung und Prävention angesprochen, denn Gesundheitsbewußtsein und Theorien über die Entstehung von Krebs haben Einfluß auf das individuelle Gesundheitsverhalten [5]. Aus diesen Gründen ist es wichtig, die Ansichten der Bevölkerung über „Krebs und Umwelt" zu evaluieren. Wenn die öffentliche Beschäftigung mit objektiv geringen Risiken – etwa mit bestimmten Umweltchemikalien – den Blick auf große Risiken verdeckt [6], resultieren daraus enorme volkswirtschaftliche Konsequenzen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, welche Bedeutung aus Sicht der Bevölkerung verschiedenen Umweltfaktoren bei der Krebsentstehung zukommt. Die WHO betont, daß neben Fragen der Risikowahrnehmung auch solchen der Risikokommunikation mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte [7]; deshalb wird in der abschließenden Diskussion kurz auf die Problematik der Risikokommunikations eingegangen.

Methodik

Im Rahmen der Österreichischen Krebsumfrage 1995 (September) wurde ein repräsentatives Sample der Bevölkerung zu zahlreichen Aspekten des Themas „Krebserkrankungen" befragt. Nach dem Quotaverfahren wurde eine Zufallsstichprobe von 2400 Männern und Frauen, repräsentativ für die Bevölkerung ≥15 Jahre, ermittelt. Die Quotenvorgaben für die Auswahl waren: Bundesland, Geschlecht, Alter, Berufstätigkeit und Beruf (Stand: Volkszählung 1991).

Von den 2400 vorgegebenen Personen nahmen 86% (n=2073) an der Studie teil, der Rest war nicht anzutreffen oder lehnte ab. Die Daten wurden face-to-face von 217 geschulten Interviewern eines Marktforschungsinstituts erhoben. Zur Validierung der Daten wurden

* Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde von der Österreichischen Krebshilfe finanziert (Grant 1/95).

Dr. Peter Wallner
Institut für Tumorbiologie-Krebsforschung der Universität Wien, Abteilung für Epidemiologie, Borschkegasse 8a, A-1090 Wien

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 327–331 © Springer-Verlag 1999

P. Wallner · G. Haidinger

Environment and cancer as seen by the population of Austria

Summary

The public perception of the importance of environmental factors for carcinogenesis was investigated in a representative sample of Austrians (n=2073) who in 1995 were ≥15 years of age. Results show that about 60% of the respondents attribute great importance to environmental pollution as a cause for cancer development. Only smoking ranks higher. Approximately 56% of the respondents rate toxic agents in the workplace to be of great importance. In the case of pesticide residues this is true for 50% and in the case of passive smoking for 44%. High voltage power lines, 'earth rays' and 'water veins' are rated to be of great importance by about 25% of the respondents. The ratings of women and men do not differ except for the last two esoteric factors, with women giving more importance to them. The survey shows that the role of environmental factors in cancer development is overestimated. A better information of the public about the various cancer risks seems to be necessary. It should be based on the recommendations concerning risk communication, risk didactics and risk comparisons.

30% der Interviews nachkontrolliert (brieflich 45%, telefonisch 55%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den Originalinterviews. Die Stichprobe ist hinsichtlich Geschlecht, Alter und Berufstätigkeit repräsentativ für die österreichische Bevölkerung.

In einer offenen Frage wurde auf die Hauptursachen für die Krebsentstehung eingegangen. Frage: „Für die Entstehung von Krebs werden ja immer wieder verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht. Wenn Sie kurz nachdenken, was sind Ihrer Meinung nach die Hauptursachen für die Entstehung von Krebs?" Mehrfachnennungen waren möglich. Eine geschlossene Frage bezog sich zusätzlich auf die Bedeutung verschiedener Faktoren für die Krebsentstehung. Frage: „Ich lese Ihnen jetzt verschiedene Ursachen vor, die für die Entstehung von Krebs verantwortlich sein können. Bitte sagen Sie mir nach jedem Punkt auf dieser Liste, wie sehr dieser Ihrer Meinung nach bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielt. 1 bedeutet, dieser Punkt hat eine sehr geringe Bedeutung, und 5 bedeutet, dieser Punkt hat eine sehr große Bedeutung bei der Entstehung von Krebs." Vorgegeben wurden die Punkte: Rauchen, passives Rauchen, Umweltverschmutzung, Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz, Rückstände von Pestiziden und Düngemitteln in Lebensmitteln, Wohnen unter oder in der Nähe von Hochspannungsleitungen, Wohnen oder Schlafen über Erdstahlen, Wohnen oder Schlafen über Wasseradern.

Hinsichtlich der Ausbildung der Respondenten wurden zwei Gruppen gebildet: „Pflichtschule bzw. Lehrausbildung" sowie „berufsbildende mittlere Schule, Matura (Abitur) und Universität/Hochschule". Für die statistische Auswertung wurden die Antworten bezüglich der Bedeutung von Umweltfaktoren dichotomisiert (Scores 1 und 2: geringe Bedeutung, Scores 4 und 5: große Bedeutung). Der Score 3 (indifferent) wurde der Kategorie „kann nicht sagen" zugerechnet und für die vorliegende Auswertung nicht berücksichtigt. Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen wurden mittels χ^2-Tests geprüft, das Signifikanzniveau wurde mit α=5% festgelegt.

Ergebnisse

Bei der offen gestellten Frage nach Hauptursachen für die Krebsentstehung nennen 43% der Respondenten die Umwelt; an weiteren Umweltfaktoren wurden von jeweils 5% Pestizidrückstände und Ozon(loch) angegeben.

Im Rahmen der geschlossenen Frage (Tabelle 1) messen 60% der österreichischen Bevölkerung der Umweltver-

Tabelle 1
Bedeutung verschiedener Umweltfaktoren für die Krebsentstehung aus Sicht der Bevölkerung (Angaben in Prozent)

	Scores 1	2	3	4	5	k.A. *
Rauchen	10,9	5,3	10,6	18,0	53,8	1,3
Passives Rauchen	7,7	14,9	29,4	24,1	20,4	3,5
Umweltverschmutzung	9,0	8,7	20,3	23,7	36,0	2,3
Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz	6,6	9,9	24,5	29,9	26,0	3,1
Rückstände von Pestziden und Düngemitteln in Lebensmitteln	7,3	13,2	24,4	24,0	26,3	4,7
Wohnen unter oder in der Nähe von Hochspannungsleitungen	13,7	17,7	30,0	14,9	10,2	13,6
Wohnen oder Schlafen über Erdstrahlen	15,1	18,0	27,3	15,3	10,8	13,5
Wohnen oder Schlafen über Wasseradern	17,1	17,4	27,5	12,8	11,4	13,8

** 1=sehr geringe Bedeutung, 5=sehr große Bedeutung, k.A.=keine Angabe*

Tabelle 2
Spektrum der Befragten zum Thema Umwelt und Krebsentstehung

	P.	U.	A.	R.	H.	E.	W.
Geschlecht							
Männer	42,9	59,6	55,5	51,4	24,0	23,4	22,1
Frauen	45,9	59,8	56,2	49,3	25,9	28,5	26,0
Ausbildung							
Pflichtschule, Lehre	44,9	60,2	56,6	50,8	25,9	27,3	24,6
Berufsbild. mittl. Schule, Matura, Uni/Hochschule	43,4	58,4	54,2	49,2	22,9	23,3	23,1
Alter							
15–29 Jahre	41,6	56,6	54,5	48,7	21,2	23,1	20,3
30–44 Jahre	45,0	61,2	52,9	51,4	25,7	24,6	21,8
45–59 Jahre	43,7	59,9	62,8	52,2	26,0	26,9	26,0
60 Jahre und älter	47,8	61,6	54,7	49,3	28,0	30,5	29,5
Wohnortgröße							
Land	45,4	58,0	57,0	47,7	24,1	27,2	25,1
Kleinstadt, mittelgr. Stadt	44,2	64,5	58,5	50,6	26,0	25,8	24,9
Landeshauptstadt	44,4	57,1	52,2	48,6	21,9	24,1	20,1
Wien	43,0	59,1	53,1	56,6	28,3	24,9	24,0

P.=Passives Rauchen, U.=Umweltverschmutzung, A.=Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz, R.=Rückstände von Pestiziden und Düngemitteln, H.=Wohnen unter oder in der Nähe von Hochspannungsleitungen, E.=Erdstrahlen, W.=Wasseradern

schmutzung große Bedeutung (Score 4 und 5) für die Krebsentstehung zu, 18% geringe Bedeutung (Score 1 und 2). Damit wird Umweltverschmutzung nach dem Rauchen als wichtigster Faktor angesehen. Bezüglich Pestizidrückständen nennen 50% die Scores 4 und 5, bezüglich passiven Rauchens 44%. Die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz (56%: große Bedeutung) wird als etwas weniger wichtig als die Umweltverschmutzung angesehen. Hochspannungsleitungen, Erdstrahlen und Wasseradern wird von jeweils ungefähr 25% der Befragten große Bedeutung zugemessen. Bei diesen Fragen ist die Antwort „kann nicht sagen" deutlich häufiger als bei den vorhergegangenen Fragen.

Die nach Geschlechtern getrennte Auswertung zeigt, daß für Frauen Erdstrahlen und Wasseradern eine signifikant größere Bedeutung haben als für Männer (deutlich häufigere Nennung der Scores 4 und 5, Tabelle 2). Bei den anderen vorgegebenen Faktoren ergeben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

„Signifikante Unterschiede in den Faktoren zur Krebsentstehung finden sich in bezug auf passives Rauchen, Umweltverschmutzung, Hochspannungsleitungen und Erdstrahlen."

Bei Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen ergeben sich lediglich bei der Beurteilung der Wasseradern signifikante Differenzen. Wasseradern erscheinen dabei den über 59jährigen wichtiger als den anderen Altersgruppen.

Die Auswertung nach der Wohnortgröße (Land, Kleinstadt und mittelgroße Stadt, Landeshauptstadt, Wien) ergibt signifikante Unterschiede bei der Bewertung des Passivrauchens und der Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz. Dem Passivrauchen wird in ländlichen Regionen eine besonders große Bedeutung, in kleinen und mittelgroßen Städten sowie in Wien eine deutlich geringere Bedeutung zugeordnet. In bezug auf den Arbeitsplatz finden sich die Scores 4 und 5 häufiger auf dem Land und in kleinen und mittelgroßen Städten, seltener in den Landeshauptstädten und in Wien (für Wien: signifikant).

Diskussion

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der Österreichischen Krebsumfrage erhoben. Entsprechend bezogen sich die Fragen auf zahlreiche Aspekte des Themas Krebserkrankungen; die Ätiologie umweltassoziierter Krebserkrankungen konnte daher nicht vollständig abgedeckt werden.

Die Befragung ergibt, daß die Bedeutung der Umwelt(verschmutzung) für die Krebsentstehung als groß angesehen wird: 43% der Respondenten nennen im Rahmen einer offenen Frage die Umwelt als eine Hauptursache für die Krebsentstehung, und 60% messen in einer offenen Frage der Umweltverschmutzung eine große Bedeutung zu. Aus Sicht der Epidemiologie wird von der österreichischen Bevölkerung die Rolle der Umwelt überschätzt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie in Bremen und Niedersachsen [8]. Dabei konnte die Bevölkerung unter 13 Vorgaben die Krebsgefährlichkeit verschiedener Risiken einschätzen. Zigarettenrauchen, Arbeitswelt, Sonnenbrand, Pfeifenrauchen und Umweltbelastungen bildeten (Rangplätze in dieser Reihen-

folge) die Gruppe der als besonders gefährlich angesehenen Risiken. Auch eine Studie in England, bei der Jugendliche befragt wurden, ergab, daß Umweltverschmutzung im Hinblick auf die Krebsentstehung als sehr wichtig eingeschätzt wurde [9]. In einer australischen Untersuchung wurden der Bevölkerung 63 Items zur Beurteilung vorgelegt [10]. Für 88% hatte dabei das Rauchen eine sehr große Bedeutung für die Krebsentstehung, für 60–70% Landwirtschaftschemikalien, Passivrauchen, übermäßige Sonnenbestrahlung und familiäre Krebsanamnese. Luftverschmutzung, unregelmäßiger Stuhlgang und Pestizide in Lebensmitteln wurden von 50 bis 59% der Befragten als sehr wichtig angesehen. In bezug auf Hochspannungsleitungen waren es weniger als 10% der Respondenten (in Österreich: 10%, wobei die verwendeten Skalen nicht direkt vergleichbar sind). Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingehend, daß zwar in der Bevölkerung die Bedeutung von Umweltchemikalien überschätzt wird, andererseits aber ein relativ hohes Bewußtsein über die Rolle von Lebensstilfaktoren vorhanden ist [10].

Auffallend ist bei der Befragung der österreichischen Bevölkerung, daß die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz als etwas weniger gefährlich als die Umweltverschmutzung angesehen wird. Schätzungen von Epidemiologen gehen hingegen davon aus, daß der Arbeitsplatz ein größeres Risiko darstellt [11, 12]. Weiterhin erscheint bemerkenswert, daß Wasseradern und Erdstrahlen für ungefähr 25% der Respondenten große Bedeutung haben. Dafür konnten von uns keine Vergleichswerte aus anderen Studien gefunden werden.

Unterschiede in den befragten Bevölkerungsgruppen

Die Ansicht, daß Umweltfaktoren für die Krebsentstehung bedeutsam sind, erweist sich in der vorliegenden Studie als in vielen Bevölkerungsgruppen verbreitet. Frauen schätzen im allgemeinen im Vergleich zu Männern umweltbedingte Gesundheitsrisiken als größer ein [13, 14]. Bei unserer Umfrage zeigen sich Unterschiede aber nur hinsichtlich der „esoterischen" Faktoren Wasseradern und Erdstrahlen. Als Erklärung dafür, daß diese Punkte für Frauen bedeutsamer als für Männer sind, käme in Frage, daß Frauen ein größeres Interesse an Paramedizin haben [15]. Auch die Bildung dürfte eine Rolle spielen, da Erdstrahlen und Wasseradern für Pflichtschulabsolventen große Bedeutung haben (Daten nicht dargestellt) und mehr Männer als Frauen einen Pflichtschulabschluß aufweisen. Eine Auswertung nach dem Bildungsgrad ergibt, daß in der Gruppe mit geringerer Bildung Erdstrahlen und Wasseradern für Frauen signifikant wichtiger sind als für Männer. In der Gruppe mit höherer Schulbildung gibt es keinen Unterschied (Daten nicht dargestellt). Das mittlere Alter von Respondenten mit niedrigerer Bildung liegt signifikant über dem mittleren Alter von Respondenten mit höherer Bildung. Dies ist darin begründet, daß früher seltener als heute weiterführende Schulen besucht wurden. Daß Pflichtschulabsolventen und Personen mit Lehrabschluß Erdstrahlen eine höhere Krebsgefährlichkeit zumessen, könnte damit zu tun haben, daß sie ein durchschnittlich höheres Alter haben und damit ein größeres Interesse an Volksmedizin aufweisen. Andererseits könnte auch mangelnde Kritikfähigkeit gegenüber den Theorien über Erdstrahlen eine Rolle spielen.

Eine Unterteilung in fünf Bildungsgruppen ergibt, daß das Antwortverhalten von Akademikern in bezug auf Erdstrahlen, Wasseradern, Passivrauchen und Hochspannungsleitungen ähnlich dem von Respondenten mit Pflichtschulbildung ist (Daten nicht dargestellt). Eine Begründung für die Antworten von Hochschulabsolventen bezüglich Erdstrahlen (und Wasseradern) ist möglicherweise darin zu suchen, daß eine entsprechende Bildung häufig mit größerem Interesse an Alternativmedizin einhergeht [15]. Auch das höhere Gesundheitsbewußtsein könnte hier – ebenso wie bei der Einschätzung des Passivrauchens und von Hochspannungsleitungen – von Bedeutung sein. Weiterhin rauchen Hochschulabsolventen deutlich weniger (Daten nicht dargestellt), was eine weitere Erklärung für die Antworten bezüglich des Passivrauchens (mehr als 50%: große Bedeutung) sein mag. Unter den Pflichtschulabsolventen finden sich viele ältere Frauen und damit viele Nichtraucher (Daten nicht dargestellt). Dies könnte erklären, warum auch in dieser Gruppe dem Passivrauchen eine wichtige Rolle bei der Krebsentstehung zugeschrieben wird.

„Die Bewertung von Risiken für die Krebsentstehung durch Laien ist stark geprägt von intuitiven Bewertungen und beträchtlichen Wissensdefiziten."

Generell ist seit vielen Jahren bekannt, daß die (Umwelt-)Risikobewertung von Laien (sogenannte Intuitive Bewertung) sich stark von derjenigen durch Experten unterscheidet [2, 16–18]. Dies zeigt sich auch bei der Österreichischen Krebsumfrage. So messen 60% der Befragten der Umweltverschmutzung große Bedeutung für die Krebsentstehung zu. Aus Sicht der Epidemiologie hingegen spielt die Umweltverschmutzung keine prominente Rolle. Im allgemeinen wird ihr ein Anteil von wenigen Prozent an der Krebsmortalität zugeordnet [11, 12, 19]. Auch die Risiken durch Passivrauchen, Hochspannungsleitungen und Pestizide werden als eher gering angesehen [20–22], wobei dem Passivrauchen immerhin ungefähr 400 Lungenkrebstodesfälle pro Jahr in der BRD zugeschrieben werden [23]. Erdstrahlen und Wasseradern stellen möglicherweise überhaupt Phantomrisiken [6] dar.

Allerdings ist anzumerken, daß hinsichtlich der Auswirkungen von Umweltfaktoren speziell auf die Krebsentstehung bei Kindern und Ungeborenen noch beträchtliche Wissensdefizite bestehen [24, 25]. In bezug auf das Thema „Umwelt und Krebs" können sich darüber hinaus auch die Ansichten von Fachleuten deutlich unterscheiden [12]. Erwähnt sei etwa die Kontroverse zwischen Epstein und Peto über die Bedeutung von Lebensstil bzw. Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz, die vor knapp 20 Jahren in der Zeitschrift „Nature" geführt wurde [26, 27]. Auch ergab z.B. eine Studie in Kanada, daß immerhin 10%

der Toxikologen der Aussage nicht zustimmten, wonach das Krebsrisiko durch Lebensstilfaktoren größer als das durch Umweltchemikalien sei [17]. Insgesamt stimmten aber erwartungsgemäß deutlich mehr Toxikologen als Laien diesem Satz zu.

Die aus Sicht von Experten unzutreffende Risikoeinschätzung der Bevölkerung etwa in bezug auf elektromagnetische Felder (Überschätzung des Risikos) wird auch von der WHO als Problem angesehen [7]. Eine umfassende Aufklärung der Bevölkerung über den Stellenwert der Umwelt- als auch der Lebensstilfaktoren erscheint notwendig. Die Einstellung, daß jeder auch durch individuelles Handeln sein Krebsrisiko senken kann, sollte verstärkt werden [8]. Zur Frage, wie Risikokommunikation bzw. Risikodidaktik effektiv ausgeübt werden soll, erschienen in den letzten Jahren auch im deutschsprachigen Raum zahlreiche Publikationen [z.B. 28–31]. Darin wurde beispielsweise ausführlich auf die Problematik von Risikovergleichen bzw. Risiko-Risikovergleichen eingegangen. Eine aktuelle Zusammenfassung über Probleme bei der Risikokommunikation geben Jardine und Hrudey [32]. Es sollte aber auch bedacht werden, daß Anleitungen zur Risikokommunikation etwa von Menschen, die sich bedroht fühlen, als Beschwichtigungsstrategien interpretiert werden könnten [31]. Weiterhin ist festzuhalten, daß trotz eindeutigem Erkenntniszugewinn [18] Forschungsbedarf in bezug auf Risikokommunikation und -didaktik besteht [7, 31, 33]. Die Ergebnisse unserer Befragung legen den Schluß nahe, daß eine bessere Information der österreichischen Bevölkerung über Krebsrisiken notwendig ist. Es sollte dabei unter anderem auf die entsprechenden Empfehlungen aus der Forschung über Risikowahrnehmung, -kommunikation und -didaktik zurückgegriffen werden.

Literatur

1. Haidinger G, Waldhör T, Janda M, Pötter M, Vutuc C (1998) **Die Selbsteinschätzung der Bedrohtheit durch Krankheiten in der österreichischen Bevölkerung.** Gesundh.-Wes. 60: 127–131
2. Aurand K, Hazard BP, Tretter F (Hrsg) (1993) **Umweltbelastungen und Ängste.** Westdeutscher Verlag, Opladen
3. Neus H (1993) **Risikokommunikation und Bürgerbeteiligung im umweltbezogenen Gesundheitsschutz.** Gesundh.-Wes. 55: 621–628
4. Preuss S, Schäfer I, Zolondek U (1997) **Kommunikation im gesundheitlichen Umweltschutz und in der umweltmedizinischen Beratung.** Gesundh.-Wes. 59: 400–404
5. Faltermeier T (1994) **Gesundheitsbewußtsein und Gesundheitshandeln.** Beltz, Weinheim
6. Schuschke G (1996) **Sinnesvermittelte Umweltwirkungen. Umweltwahrnehmung und Gesundheit.** Umweltmed Forsch Prax 1: 93–101
7. WHO (1997) Fact Sheet No. 184
8. Esser A, Maschewsky-Schneider U (1996) **Akzeptanz und Umsetzungschancen von primärer Krebsprävention in der Bundesrepublik.** Z Gesundheitswiss 4: 349–363
9. Oakley A, Bendelow G, Barnes J, Buchanan M, Nasseem Hussein OA (1995) **Health and cancer prevention: Knowledge and beliefs of children and young people.** Brit Med J 310: 1029–1033
10. Baghurst KI, Baghurst PA, Record SJ (1992) **Public perception of the role of dietary and other environmental factors in cancer causation and prevention.** J Epidemiol Community Health 46: 120–126
11. Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ (1996) **What causes cancer?** Scientific American 275: 50–57
12. Bishop J (1997) **Cancer: What should be done?** (Editorial) Science 278: 995
13. Greenberg MR, Schneider DF (1995) **Gender differences in risk perception: Effects differ in stressed vs. non-stressed environments.** Risk Anal 15: 503–511
14. Schulz C, Chutsch M, Kirschner R, Kirschner W, Kunert M (1993) **Umwelt-Survey, Band II: Umweltinteresse, -wissen und -verhalten.** Bundesgesundheitsamt, WaBoLu-Heft 1/1991
15. Andritzky W (1997) **Wer nutzt unkonventionelle Heilweisen und was sind die Motivationen?** Wien Med Wochenschr 147: 413–417
16. Leppin A (1994) **Bedingungen des Gesundheitsverhaltens. Risikowahrnehmung und persönliche Ressourcen.** Juventa, Weinheim/München
17. Slovic P, Malmfors T, Krewski D, Mertz CK, Neil N, Bartlett S (1995) **Intuitive toxicology. II. Expert and lay judgements of chemical risks in Canada.** Risk Anal 15: 661–675
18. Fischhoff B (1995) **Risk perception and communication unplugged: Twenty years of process.** Risk Anal 15: 137–145
19. Monson RR, Christiani DC (1997) **Summary of the evidence: Occupation and environment and cancer.** Cancer Causes Control 8: 529–531
20. Dockery DW, Trichopoulus D (1997) **Risk of lung cancer from environmental exposure to tobacco smoke.** Cancer Causes Control 8: 333–345
21. Heath CW Jr (1997) **Pesticides and cancer risk.** Cancer 80: 1887–1888
22. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, et al (1997) **Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leucemia in children.** N Engl J Med 336: 309–315
23. Heudorf U (1996) **Rauchen.** In: Böse-O'Reilly S, Kammerer S (Hrsg) Leitfaden Umweltmedizin 112–117. Fischer, Lübeck Stuttgart Jena Ulm
24. Landrigan PJ, Carlson JE, Bearer CF, Spyker Cranmer J, Bullard RD, et al (1998) **Children's health and the environment: A new agenda for prevention research.** Environ Health Perspect 106 [Suppl 3]: 787–794
25. Goldman LR (1998) **Chemicals and children's environment: What we don't know about risks.** Environ Health Perspect 106 [Suppl 3]: 875–880
26. Peto R (1980) **Distorting the epidemiology of cancer: The need for a more balanced overview.** Nature 284: 297–300
27. Epstein SS, Swarzt JB (1981) **Fallacies of lifestyle cancer theories.** Nature 289: 127–130
28. Ruff FM (1993) **Risikokommunikation als Aufgabe für die Umweltmedizin.** In: Aurand K, Hazard BP, Tretter F (Hrsg) Umweltbelastungen und Ängste. Westdeutscher Verlag, Opladen, pp 327–364
29. Tretter F (1996) **Risikokommunikation**. In: Böse-O'Reilly S, Kammerer S (Hrsg) Leitfaden Umweltmedizin. Fischer, Lübeck Stuttgart Jena Ulm, pp 80–86
30. Schütz H, Wiedemann PM (1997) **Risikokommunikation als Aufklärung.** Z Gesundheitswiss 5: 3. Beiheft 67–76
31. Tretter F(1997) **Geistes- und sozialwissenschaftliche Defizite in der Umweltmedizin. Teil II: Defizite in Klinischer Psychologie, Kommunikationspsychologie und Probleme der Institutionalisierung.** Umweltmed Forsch Prax 2: 203–211
32. Jardine CG, Hrudey SE (1997) **Mixes messages in risk communication.** Risk Anal 17: 489–499
33. Chess C, Salomone KL, Hance BJ (1995) **Improving risk communication in government: Research Priorities.** Risk Anal 15: 127–135

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 332–343 © Springer-Verlag 1999

I. Tesseraux • G. Koss • Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Amt für Gesundheit, Referat Umweltbezogener Gesundheitsschutz, Hamburg

Toxikologie von Methyl-tertiärer-Butylether (MTBE) als Bestandteil des Otto-Motoren-Kraftstoffes

Methyl-tertiärer-Butylether (MTBE) erhöht die Klopffestigkeit des Otto-Motoren-Kraftstoffes und wird in den USA seit 1979 dem Kraftstoff als Ersatz für Blei zugesetzt. Eine weitere Anwendung für MTBE als Kraftstoffzusatz ergab sich durch das novellierte amerikanische Luftreinhaltegesetz (Clean Air Act 1990). Danach wurde festgelegt, in Regionen mit Kraftfahrzeug-bedingten hohen Kohlenmonoxid-Immissionen, insbesondere in den Wintermonaten, oxygenierte Otto-Kraftstoffe zu verwenden, die vollständiger verbrennen und somit die Kohlenmonoxid-Emissionen reduzieren. Derartiger Kraftstoff muß durchschnittlich 2,7 Gew.-% Sauerstoff bzw. 15 Vol.-% MTBE enthalten. Er wird in den USA „oxygenated gasoline" oder „oxyfuel" genannt. In Regionen mit Ozon-Grenzwertüberschreitungen sind ganzjährig Maßnahmen erforderlich, um die Emission von Ozon-Vorläufern (NO_X und VOC) zu reduzieren. Zu diesem Zweck wurden „reformulierte" Kraftstoffe („reformulated fuel"), die Ethanol oder zumeist MTBE (11%) enthalten, eingeführt.

Auto-Öl-Programme

In den Jahren 1990 und 1991 haben einige amerikanische Kraftfahrzeughersteller und Mineralölgesellschaften ein Auto/Öl-Programm (Auto/Oil Air Quality Improvement Research Program, AOP) etabliert, um Daten zur Verbesserung von Kraftfahrzeugemissionen, alternativen Kraftstoffen und neuen Kraftfahrzeugtechniken zusammenzutragen [zitiert nach 1].

Auch die Europäische Union hatte 1992 ein Auto-Öl-Programm gestartet, um Möglichkeiten zur Verminderung der Luftbelastung durch den motorisierten Straßenverkehr zu eruieren. Änderungen der Kraftstoffeigenschaften werden dabei unmittelbarer wirksam im Vergleich zu Verbesserungen der Fahrzeugtechnologie. In der ersten Phase des Programms (EPEFE=European Programme on Emissions, Fuels and Engine technologies) [zitiert nach 2] wurden zwölf Kraftstoffe auf ihr Emissionsverhalten getestet. Ihnen war gemeinsam ihr Gehalt von 10 Vol.-% des „Sauerstoffspenders" MTBE.

In einer Untersuchung im Auftrag des Umweltbundesamtes, Berlin, (1995) über den Einfluß der Kraftstoffzusammensetzung auf die Luftqualität zeigte sich u.a., daß ein hoher Gehalt an MTBE zu verringerten Kohlenwasserstoff- und Kohlenmonoxidemissionen führt. Unter den neuartigen Kraftstoffen lag der MTBE-Gehalt bei 15% (1,3% Benzol, 27% Aromaten). Der erste Kraftstoff mit einem nennenswerten MTBE-Anteil (ca. 7% nach Untersuchungen des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Raumordnung des Landes Brandenburg, 1996) auf dem deutschen Markt ist seit 1995 das „Super plus" mit einem Benzolgehalt von <1% und max. 30% Aromaten.

Außer in den USA und Deutschland wird seit längerem auch in Schweden, Finnland und Italien MTBE dem Kraftstoff zugesetzt [zitiert nach 3–5].

Einflüsse MTBE-haltiger Kraftstoffe

Gesundheitliche Klagen von Autofahrern (über Kopfschmerzen, Augenirritationen, Benommenheit) in Regionen der USA, in denen MTBE-haltige Kraftstoffe eingeführt wurden, führten zu einem EPA (Environmental Protection Agency) Test-Programm über den Einfluß von MTBE-haltigen Kraftstoffen auf die Luft- und Wasserqualität, den Kraftstoffverbrauch und die menschliche Gesundheit (Interagency Assessment of Oxygenated Fuels, veröffentlicht Juni 1997),

Dr. Irene Tesseraux
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales,
Amt für Gesundheit, Referat Umweltbezogener
Gesundheitsschutz, Tesdorpfstraße 8,
D-20148 Hamburg

das jedoch keine Empfehlungen über die weitere Verwendung von MTBE als Kraftstoffzusatz enthält.

Aus den USA liegen zahlreiche Studien über die Belastung der Luft mit MTBE und deren Bedeutung für die Gesundheit der Allgemeinbevölkerung und der Arbeitnehmer von Tankstellen, Werkstätten u. a. Arbeitsplätzen vor. Neben der Luftbelastung sind dort auch Fälle von Grund- und Trinkwasserbelastungen bekannt geworden. Als Ursachen wurden Leckagen im Betriebssystem für das Ab- und Umfüllen von MTBE auf dem jeweiligen Betriebsgelände erkannt (Pressemitteilung der US Environmental Protection Agency, 13.12.1997).

Die auch in Deutschland zunehmende Verwendung von MTBE im Otto-Kraftstoff einerseits und die seit einigen Jahren veröffentlichten Ergebnisse von Studien an Tier und Menschen andererseits waren Anlaß zur vorliegenden Zusammenstellung und Bewertung toxikologischer Daten der Literatur. In diesem Zusammenhang wird auf den Technical Report No.72 der ECETOC, Brüssel [6] verwiesen. Im fogenden Text finden sich Angaben zur Toxikokinetik und zum Metabolismus beim Tier und beim Menschen, zur akuten und chronischen Toxizität einschließlich Neurotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität beim Tier und zu gesundheitlichen Beschwerden bei der Allgemeinbevölkerung und bei Arbeitnehmern. Damit wurde eine Grundlage zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos der Allgemeinbevölkerung durch MTBE in der Atemluft geschaffen.

Stoffdaten

Informationen zu chemischen und physikalischen Eigenschaften von MTBE sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Untersuchung am Tier

Untersuchungen zur Verteilung von radioaktiv markiertem MTBE an der Ratte zeigen ein rasches Anfluten der Substanz hauptsächlich im Fettgewebe. Deutlich geringer sind die Konzentrationen in Leber, Niere und Zentralnervensystem sowie in anderen Organen (Abb. 1). 24 Stunden nach der Zufuhr sind die Konzentrationen im Fettgewebe um rund das Zwanzigfache, in der Leber und im ZNS um mehr als die Hälfte abgesunken, während sie in der Lunge etwas, in Schilddrüse, Nebenniere und Knochenmark deutlich angestiegen sind. Es ist offensichtlich, daß MTBE und seine Metaboliten einerseits im lipidreichen Gewebe längerfristig nicht akkumulieren und andererseits einer Umverteilung unterliegen. Bei gleicher Dosierung haben männliche Tiere eine rund 25% höhere Plasmakonzentration als weibliche Tiere.

Bereits nach zweistündiger Exposition gegenüber MTBE in der Atemluft stellt sich in der Ratte eine steady-state Konzentration im Plasma ein. Die Konzentration erreichte während der Inhalation von 1440 mg/m^3 (=400 ppm) einen Wert von 14 µg/ml und während der Inhalation von 28 800 mg/m^3 (=8000 ppm) einen Wert von 493 µg/ml. Das erhöhte Plasma-Konzentrationsverhältnis von rund 1:35 gegenüber dem Konzentrationsverhältnis von MTBE in der Atemluft von 1:20 spricht für eine Überschreitung der Metabolisierungskapazität für MTBE mit der Folge erhöhter Konzentrationen an unveränderter Substanz im Plasma [7].

Bei der Klärung des Metabolismus von MTBE in der Ratte wurde t-Butylalkohol als Hauptmetabolit identifiziert. Im Blutplasma kann er gleiche oder geringfügig höhere Konzentrationen als die Muttersubstanz erreichen. Weitere Metaboliten, die im Urin nachgewiesen wurden, sind 2-Methyl-1,2-propandiol, α-Hydroxyisobuttersäure und Ameisensäure (Abb. 2). In-vitro-Studien ergaben, daß die Demethylierung von MTBE über oxidative Stoffwechselprozesse an den Cytochrom P-450 II E 1 und P-450 II B 1 Isozymen der Leber stattfindet [zitiert nach 7]. Bemerkenswert ist, daß die Kapazität zur Biotransformation von MTBE im Geruchsepithel der Ratte 40- bis 50mal größer ist als in der Leber, wenn der Umsatz auf mikrosomales Protein bezogen wird [8].

MTBE und seine Metaboliten werden über die Blase, Darm und Lunge

Tabelle 1
Substanz-Informationen

Chemische Identität	
IUPAC-Bezeichnung	Methyl-tertiärer-Butylether
Synonyme:	2-Methoxy-2-methylpropan
	Methyl-1,1-dimethylethylether
CA-Index-Name:	Propane, 2-methoxy-2-methyl-
CAS-Nummer:	1634-04-4
EINECS-Nummer:	216-653-1
Summenformel:	$C_5H_{12}O$
Strukturformel:	vgl. Abb. 2
Molmasse:	88,1 g/mol
Umrechnung:	1 mg/m^3 Luft=0,278 ppm (25°C)
Physikalische Eigenschaften	
Schmelzpunkt:	ca. –108°C
Siedepunkt:	55,3°C
Dampfdruck:	268 h Pa (20°C)
Dichte:	0,7404 g/cm^3 (20°C)
Verteilungskoeffizient (log Pow):	1.06
Wasserlöslichkeit:	ca. 26 g/l (10°C)
	ca. 50 g/l (25°C)

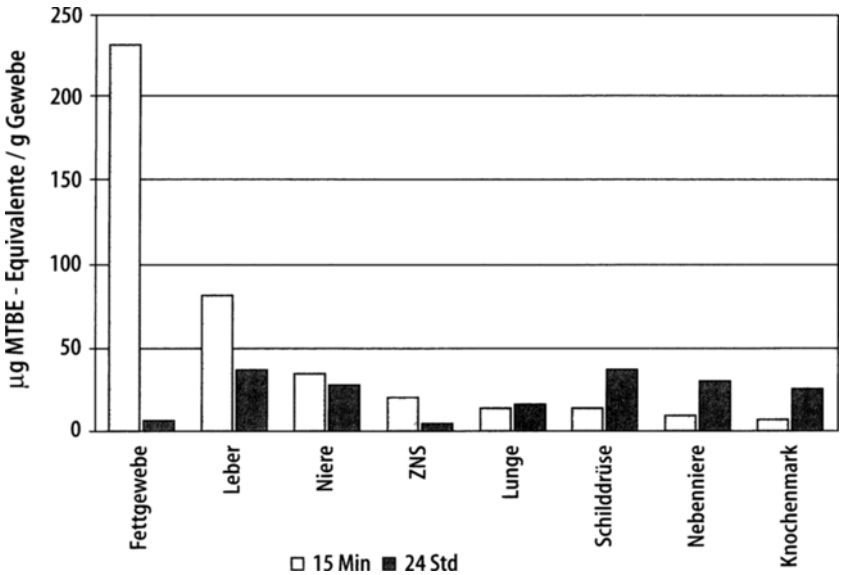


Abb. 1 ▲ **Verteilung der Radioaktivität in der Ratte 15 min bzw. 24 h nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 232 mg/14C-MTBE/kg Körpergewicht. Die Gewebekonzentrationen sind in µg-MTBE-Equivalenten angegeben. Sie erstrecken sich daher auf die Muttersubstanz und ihre Metaboliten. In Herz, Thymus, Gonaden, Muskel, Blase und Milz wurden 15 min und 24 h nach der Injektion maximal 20 µg-MTBE-Equivalente festgestellt (American Petroleum Institute, 1984, zitiert nach Grunddatensatz der Firma Hüls AG, 45764 Marl, 17.07.1992)**

ausgeschieden. Innerhalb von 48 h nach sechsstündiger Aufnahme von 1440 mg ^{14}C-MTBE/m^3 Luft (400 ppm) scheidet die Ratte rund 65% der Radioaktivität mit dem Urin, rund 0,8% mit dem Kot und 21% mit der abgeatmeten Luft aus. Die Analyse der abgeatmeten Substanzen zeigt, daß bis zur sechsten Stunde nach Expositionsbeginn rund 66% der Radioaktivität im unveränderten MTBE und rund 34% im t-Butylalkohol enthalten sind. Insgesamt werden rund 85% der inhalierten Substanz metabolisiert.

Aus den Daten zur Toxikokinetik ergibt sich eine Eliminationshalbwertzeit für MTBE von 0,5 Stunden nach intravenöser, oraler und inhalativer Zufuhr. Bei gleicher Zufuhr hat der Hauptmetabolit t-Butylalkohol eine Eliminationshalbwertzeit von einer bis drei Stunden [7].

Beobachtungen am Patienten

Angaben zur Toxikokinetik von MTBE liegen aus Untersuchungen vor, die nach der klinischen Anwendung an Patienten, an Probanden in Kammerversuchen und am Arbeitsplatz durchgeführt worden sind.

Klinische Anwendung

Struktur und Lipophilie gepaart mit einer verhältnismäßig hohen Wasserlöslichkeit waren ausschlaggebend für den Einsatz von MTBE zur Cholelitholyse bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung von Gallensteinen mit erhöhtem Risiko einherging. In den USA hat die Food and Drug Administration der Substanz den „investigational status" für die gastroenterologische Anwendung zuerkannt. In Deutschland, wo MTBE ebenfalls klinisch angewendet wird, ist die Substanz kein zugelassenes Fertigarzneimittel.

Seit Mitte der achtziger Jahre liegen Erfahrungen über die therapeutische Anwendung von MTBE zum Zwecke der Gallensteinauflösung und die aus toxikologischer Sicht bedeutsamen substanzbezogenen Nebeneffekte vor. Danach werden über einen perkutanen transhepatischen Katheter je nach Lage und Größe der Gallensteine bis zu 15 ml MTBE in den Fundus der Gallenblase infundiert und aspiriert. Dieser Prozeß, der bis zu sechsmal pro Minute wiederholt wird, kann über mehrere Stunden erforderlich sein. Die klinischen Studien belegen eine hohe Effizienz und Sicherheit der MTBE-Anwendung trotz der bei einigen Patienten über den Ductus choledochus in das Duodenum und nach der Resorption in die systemische Verteilung gelangten MTBE-Mengen [9].

Bei 27 Patienten wurden unmittelbar nach rund fünfstündiger Spülung der Gallenblase zum Zweck einer Gallensteinauflösung mit MTBE die Muttersubstanz und ihr Metabolit t-Butylalkohol im Blut und Urin gemessen. Dabei fanden sich im Mittel 40 mg/l MTBE bzw. t-Butylalkohol im Blut. Fünf Stunden später war die Konzentration von MTBE im Blut auf etwas mehr als die Hälfte, d.h. 20 mg/l abgesunken, während die Konzentration von t-Butylalkohol (ähnlich wie bei der Ratte) leicht angestiegen war. Zwölf bis 18 Stunden nach Behandlungsende war MTBE im Blut nur noch in Spuren nachweisbar und der t-Butylalkohol auf 25 mg/l abgesunken. Im Urin wurden fünf Stunden nach der Behandlung 18 mg/l MTBE und 40 mg/l t-Butylakohol festgestellt. Bei einer der Patientinnen fanden sich beide Substanzen auch in der Milch. Die Konzentrationen waren geringfügig niedriger als im Blut [9].

Inhalationskammer

Angaben zur pulmonalen Resorptionsquote beim Menschen belaufen sich auf 42 bis 49% [3].

Im Verlauf einer einstündigen Exposition von jüngeren Erwachsenen gegenüber 6,3 mg/m^3 (1,7 ppm) zeigte sich ein rascher Anstieg der MTBE-Konzentation im Blut auf 15 µg/l innerhalb von 30 min. Nach weiteren 30 min erhöhte sich die MTBE-Konzentration lediglich um rund 2 µg/l auf 17,1 µg/l. Nach Beendigung der Exposition sanken die Konzentrationen im Blut innerhalb von 60 bis 90 min auf 6–7 µg/l ab. Daraus läßt sich eine Bluthalbwertszeit von 40 bis 50 min ermitteln.

Die an den Probanden gleichzeitig ermittelten Konzentrationen des Metaboliten t-Butylalkohol hatten annähernd gleiche Werte wie die des MTBE. Allerdings war die Elimination aus dem Blut nach Expositionsende ähnlich verzögert wie bei der Ratte [10].

Nach zweistündiger Exposition gegenüber 18, 90 und 180 mg/m^3 Luft (=5, 25 und 50 ppm) fanden sich im Blut maximal 115, 572 bzw. 1128 µg/l MTBE. In den beiden höher exponierten Probanden-Gruppen wurden im Blut maximal 518 bzw. 1036 µg/l t-Butylalkohol festgestellt. Offensichtlich korrelieren im gewählten Expositionsbereich die Konzentrationen im Blut linear mit der Konzentration des MTBE in der Luft. Nach Expositionsende wird MTBE im Blut anfangs rasch und später deutlich verzögert eliminiert, während der t-Butylalkohol mit annähernd gleicher Geschwindigkeit eliminiert wird (Abb. 3, Tabelle 2). Über die Nieren werden vom inhalierten MTBE rund 1% in unveränderter Form und zwischen 0,51 und 0,77% als t-Butylalkohol ausgeschieden [3].

Biomonitoring am Arbeitsplatz

Untersuchungen über die Abhängigkeit der internen Belastung von der MTBE-Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz wurden im April 1993 in Stamford/Connecticut und im Dezember 1992 in Fairbanks/Alaska durchgeführt [11, 12]. Zu den Arbeitsplätzen gehörten Tankstellen, Reparaturwerkstätten sowie öffentliche und private Fuhrunternehmen. An beiden Studienorten zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der MTBE-Konzentrationen im Blut der Arbeiter mit den MTBE-Konzentrationen der Luft am Arbeitsplatz. In der Stamford-Untersuchung wurde auch der t-Butylalkohol gemessen. Auch bei dieser Substanz korrelierten die Konzentrationen im Blut mit denen in der Luft statistisch signifikant (Abb. 4).

Um zu prüfen, ob die Ausscheidung von MTBE und seinem Hauptmetaboliten tertiärer Butylalkohol mit dem Urin eine verläßliche Aussage über die Exposition gegenüber MTBE in der Atemluft erlaubt, wurden elf Fahrer von Tanklastzügen untersucht. Während des durchschnittlich 23minütigen Beladens zu Beginn der Schicht waren sie im Mittel gegenüber 8,1 mg/m^3 und während des ein- oder zweimaligen durchschnittlich 19minütigen Entladens im Mittel gegenüber 23 mg/m^3 exponiert. In der ersten Urinprobe nach der Arbeitsschicht fanden sich 9,9 µg/l MTBE und 34,1 µg/l tertiärer Butylalkohol, 16 h nach Expositionsende waren es 1,6 µg/l bzw. 23,8 µg/l. Daraus wurde berechnet, daß innerhalb von 24 h rund 1,1 % der kalkulierten MTBE-Aufnahme mit dem Urin in Form der unveränderten Substanz und ihres Metaboliten ausgeschieden wird (vgl. Inhalationskammer).

Die Autoren schließen aus dieser Untersuchung, daß es für MTBE eine „gute" Korrelation (r=0,84) zwischen Exposition und Ausscheidung mit dem Urin unmittelbar nach Schichtende gibt. Für den tertiären Butylalkohol zeigt sich eine maximale Korrelation (r=0,49) erst 16 h nach Expositionsende [5].

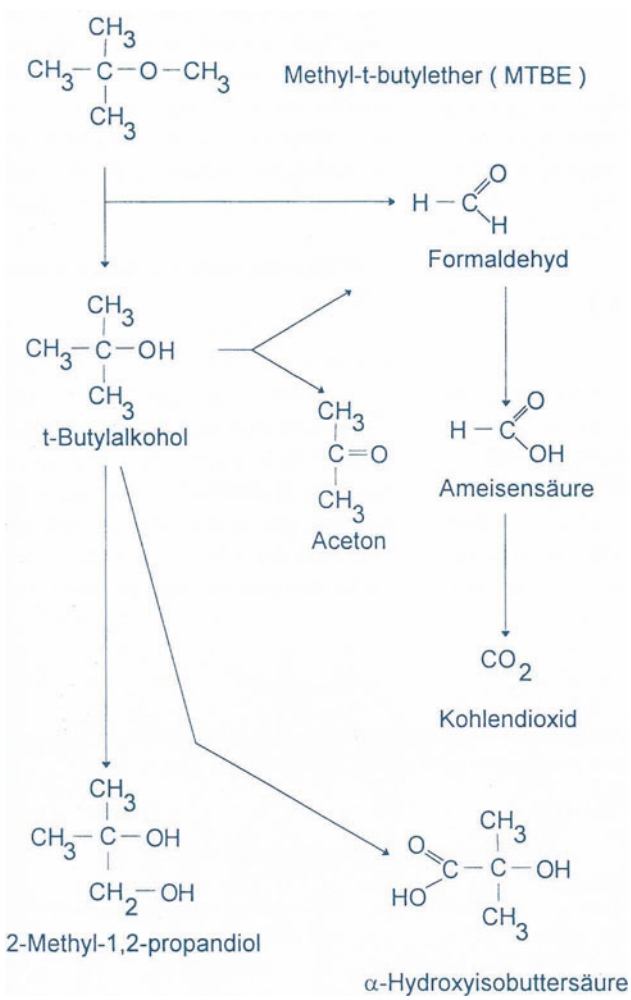


Abb. 2 ▲ **Metabolische Umwandlung von MTBE in der Ratte. Konjugationsprodukte aus Reaktionen mit Glukuronsäure und Glutathion sind nicht angegeben. Die Bildung von Aceton und Kohlendioxid geht auf separate Untersuchungen mit t-Butylalkohol und Formaldehyd zurück [7]**

Toxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen

Akute Toxizität

Die letale Konzentration von MTBE in der Atemluft wird für die Ratte mit LC_{50}-Werten von 65 000 bis 126 000 mg/m^3 bei vierstündiger Inhalation angegeben. Nach oraler Zufuhr liegen die LD_{50}-Werte zwischen 3800 und 3900 mg/kg und nach dermaler Zufuhr beim Kaninchen bei 10 ml/kg [13, 14]. Diese Angaben sprechen für eine außerordentlich geringe akute Toxizität. Gemäß EU-Richtlinie 67/548/EWG (Anhang VI) gehört MTBE daher nicht mehr zu den

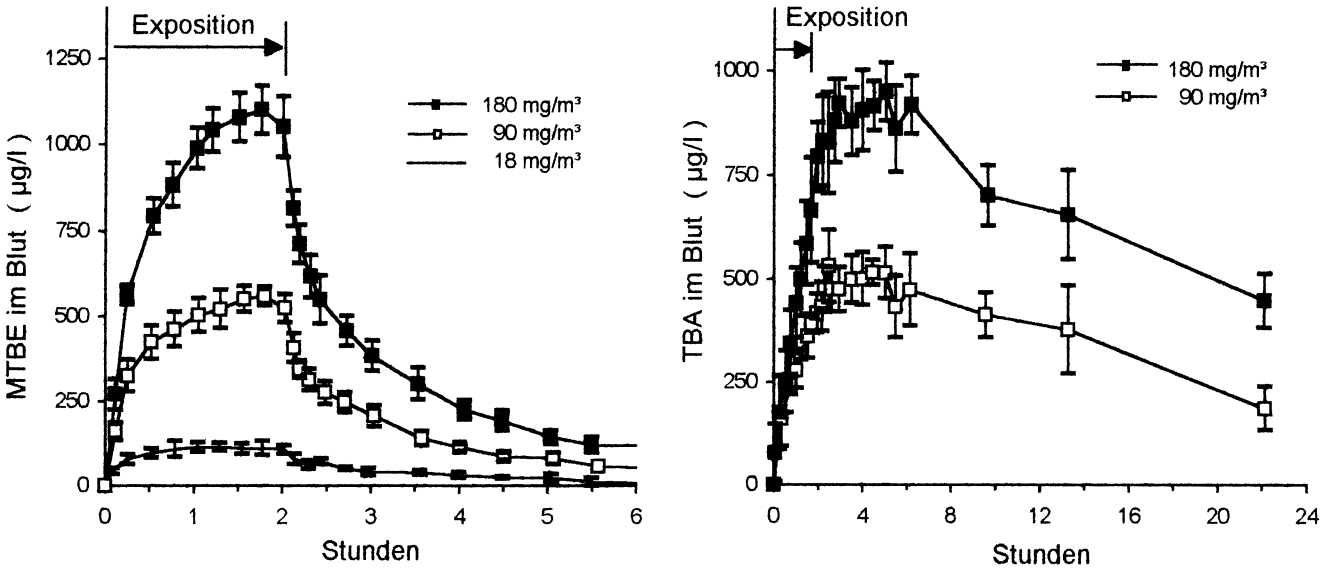


Abb. 3 ▲ **Blutkonzentration von MTBE (links) und t-Butylalkohol (rechts) bei zehn männlichen Probanden während und nach einer zweistündigen Exposition in der Inhalationskammer gegenüber 18 (5 ppm), 90 (25 ppm) bzw. 180 mg/m³ (50 ppm) MTBE. [3]**

sogenannten „mindergiftigen" Substanzen, sondern zu denen, die „nicht klassifiziert" werden.

Vergiftungssymptome nach nichtletaler Exposition von Ratten gegenüber Konzentrationen bis 29 000 mg/m³ sind erschwerte Atmung, Irritation der Schleimhäute von Augen und Atemwegen, Hypoaktivität, Ataxie, watschelnder Gang, vermindertes Greifen der Hinterbeine, verminderter Muskeltonus sowie reduzierte Schreck- und Schmerzreflexe. Nach Beendigung der Exposition waren die Symptome reversibel [15, 16].

Subakute und subchronische Toxizität

Eine zweiwöchige orale Zufuhr von 357 bis 1428 mg/kg führte bei Ratten (männliche, weibliche) wiederholt zur Diarrhoe und in der Hochdosis-Gruppe zur Anästhesie. Bei den höher dosierten Tieren wurde eine reduzierte Körpergewichtsentwicklung, ein vermindertes Lungen- und Milzgewicht (weibliche Tiere) sowie ein erhöhtes Nierengewicht und vermehrtes Auftreten von Nephropathien mit Hyalintröpfchen im Cytoplasma der proximalen tubulären Epithelzellen festgestellt (männliche Tiere). Darüber hinaus zeigten sich Veränderungen im Blutbild (Hb, MCV, Hämatokrit). Unter den klinisch-chemischen Parametern waren reduziertes Serumkreatinin und Blut-Harnstoff-N auffällig. Cholesterol und LDH waren bei beiden Geschlechtern erhöht (1071–1428 mg/kg) [17].

Chronische Toxizität

Nach 13wöchiger inhalativer Aufnahme von bis zu 28 800 mg/m³ (8000 ppm) waren neurologische Funktionsstörungen bei den untersuchten Ratten ebenfalls auffällig. Auch in diesen Studien waren die Effekte reversibel. Histopathologische Veränderungen zeigten sich weder im zentralen noch im peripheren Nervensystem. Bei den männlichen Tieren fielen die bereits genannten Hyalintröpfchen in der Niere auf. Außerdem zeigten sich bei ihnen eine Hämosiderose in der Milz und Hyperplasien in den Lymphknoten. Bei Inhalation von 28 800 mg/m³ wiesen die Tiere erhöhte Serum-Kortikoidgehalte auf [15, 16].

Nichtkanzerogene und kanzerogene Effekte

Es liegen eine orale und zwei inhalative Langzeituntersuchungen über die kanzerogenen Eigenschaften von MTBE vor. Die darin festgestellten nichtkanzerogenen Effekte sollen hier ebenfalls wiedergegeben werden. Angaben zum Verhalten der Substanz und ihrer Metaboliten im Tier werden in keiner Studie

Tabelle 2
Eliminationshalbwertzeiten von MTBE und tertiärem Butylalkohol (t-BA) im Blut von männlichen Probanden nach zweistündiger Exposition in einer Inhalationskammer [3]

	Halbwertzeiten nach der Exposition gegenüber		
	18 mg/m³	90 mg/m³	180 mg/m³
MTBE			
1. Phase (min.)	12,2	9,6	8,6
2. Phase (Std.)	1,5	1,6	1,4
3. Phase (Std.)	21,0	20,0	17,0
t-BA (Std.)	–	10,1	10,2

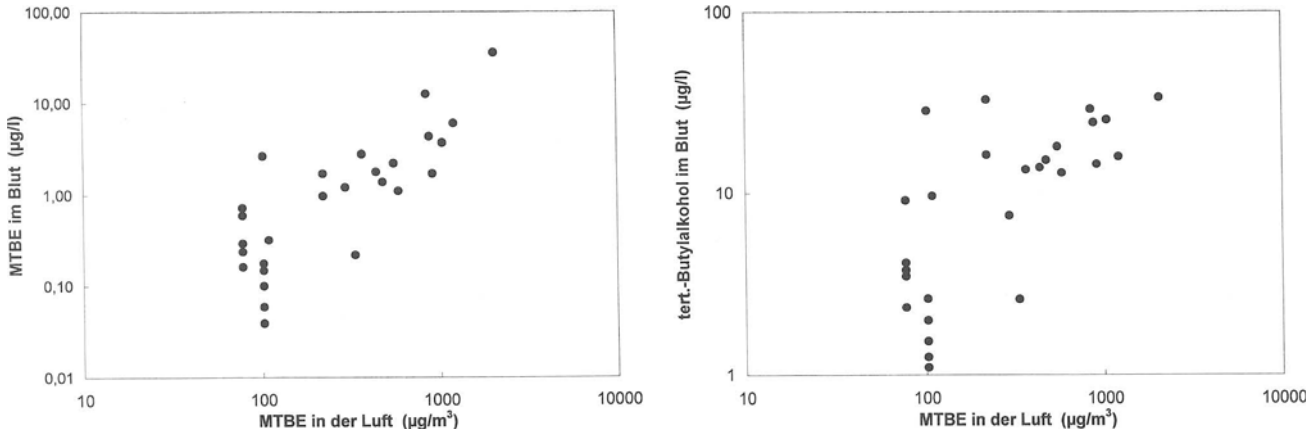


Abb. 4 ▲ **Konzentrationen von MTBE (links) und tert.-Butylalkohol (rechts) im Blut von männlichem Personal in Abhängigkeit von der MTBE-Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz (Kfz-Werkstätten, Tankstellen, öffentliche und private Transportunternehmen). Der Korrelationskoeffizient zwischen MTBE in der Luft und im Blut ist 0,8 (p=0,0001) und zwischen MTBE in der Luft und tert.-Butylalkohol im Blut ist 0,7 (p=0,0001) [12]**

gemacht, so daß Angaben zur Toxikokinetik und Toxikodynamik bei Langzeitzufuhr nicht möglich sind. Vorausgegangene und parallel durchgeführte Tests zur Gentoxizität an Salmonella- und Saccharomyces-Kulturen, an Drosophila (geschlechtsbezogener Rezessivlethal-Test), Ratte (Knochenmarktest), Maus (Mikrokerntest) und In-vivo-in-vitro-UDS-Tests (außerplanmäßige DNA-Synthese) waren negativ [18].

1. Orale Zufuhr-Studie [4]. Männlichen und weiblichen Ratten wurden 250 mg und 1000 mg/kg Körpergewicht oral über zwei Jahre zugeführt. Anschließend wurden die Tiere weiter beobachtet, ohne MTBE zu erhalten. Es zeigte sich, daß die Zufuhr von MTBE keinen Einfluß auf die Futter- und Trinkwasseraufnahme sowie auf die Körpergewichtsentwicklung hatte. Die Überlebensrate der männlichen Tiere bis zur 88. Behandlungswoche war unbeeinflußt, in der anschließenden Behandlungs- und Beobachtungszeit war sie bei den männlichen Tieren der 1000 mg/kg-Gruppe jedoch höher als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den männlichen Tieren zeigte sich bei beiden Behandlungsgruppen der weiblichen Tiere von der 24. Behandlungswoche an eine dosisabhängige Abnahme der Überlebensrate. Bei keinem der Tiere, die MTBE erhalten hatten, stellten die Autoren „nichtonkologische histologische Veränderungen" der Gewebe und Organe fest.

Neoplasien wurden sowohl bei den männlichen wie auch bei den weiblichen Tieren beobachtet. Nach 88wöchiger Behandlung mit 1000 mg/kg MTBE wiesen die ersten Ratten Leydig-Zwischenzellen-Tumoren auf. Zum Abschluß der Studie waren davon 34,4% der überlebenden Tiere betroffen. In der 250 mg/kg-Gruppe unterschied sich die Inzidenz dieses Tumors nicht von derjenigen der Kontrolltiere (8,0% versus 7,7%). Bei den weiblichen Tieren wurde eine dosisabhängige Zunahme an Lymphomen und Leukämien festgestellt, wobei die ersten Tumoren 48 Wochen nach Beginn der MTBE-Zufuhr auftraten. Zum Ende der Beobachtungszeit waren 25,5% der 1000 mg/kg-Gruppe und 11,8% der 250 mg/kg-Gruppe gegenüber 3,4% der Kontrollgruppe betroffen. Die männlichen Tiere der behandelten Gruppen wiesen eine niedrigere Inzidenz an Lymphomen und Leukämien auf als die Kontrollgruppe. Die Autoren ordnen dieses Ergebnis den erwarteten Fluktuationen der Kontrollen zu.

Neben den genannten Tumoren wurde bei weiblichen Ratten eine Zunahme dysplastischer Proliferationen des lymphoretikulären Gewebes beobachtet. Dabei handelt es sich um hyperplastisches lymphoides Gewebe verschiedener Organe, in denen atypische Lymphozyten isoliert oder in Clustern auftreten. Bemerkenswert war das häufige Auftreten dieser Veränderungen in der 250 mg/kg-Gruppe. Die Autoren vermuten, daß in der 1000 mg/kg-Gruppe bei einem Teil der Tiere die lymphoretikulären Veränderungen bereits zu Lymphomen und Leukämien geführt hatten.

Weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Tieren traten weitere Tumoren auf, deren Inzidenz sich statistisch signifikant von derjenigen bei den Kontrolltieren unterschied.

2. Inhalations-Studien [19]. Untersuchungen an Mäusen. Mäuse und Ratten beiderlei Geschlechts wurden über 18 bzw. 24 Monate gegenüber 1440, 10 800 und 28 800 mg/m^3 Luft (400, 3000, 8000 ppm) exponiert. Bei den **Mäusen** in der höchsten Dosierungsgruppe zeigte sich eine deutliche Abnahme in der Körpergewichtsentwicklung (16% bei männlichen und 24% bei weiblichen Tieren). Die höchste Konzentration führte bei beiden Geschlechtern zu einer erhöhten Mortalität, die bei den männlichen Tieren durch Dysurie verursacht wurde. Bei Exposition gegenüber 10 800 und 28 800 mg/m^3 zeigte sich bei beiden Geschlechtern Blepharospasmus oder Zuckungen

der Augenlider, Hypoaktivität, reduzierter Schreckreflex, Stereotypien (nur bei 10 800 mg/m^3), Ataxie, die auch nach der Exposition anhielt, sowie Prostration (nur bei 28 800 mg/m^3).

Bei der Prüfung des relativen Organgewichtes von Leber, Niere, Nebennieren und Gehirn wurden bei den männlichen Tieren in allen Dosierungsgruppen lediglich erhöhte Nierenwerte und in der höchsten Dosierungsgruppe auch erhöhte Werte für die Nebennieren festgestellt.

Bei den weiblichen Tieren war das relative Nierengewicht in der höchsten Dosierungsgruppe und das relative Lebergewicht ebenfalls in der höchsten aber auch in der mittleren Dosierungsgruppe erhöht. Hämatologische Parameter (Blutbild) ergaben keinen Anhalt für eine Beeinflussung durch MTBE. Bei Exposition gegenüber 28 800 mg/m^3 war bei beiden Geschlechtern der pH-Wert des Urins signifikant erniedrigt. Bei den männlichen Tieren dieser Gruppe wurde außerdem ein leichter Anstieg des γ-Globulins im Urin und ein erhöhter Corticosteron-Gehalt im Serum gemessen.

Hepatozelluläre Hypertrophie fand sich vermehrt in beiden Geschlechtern bei Exposition gegenüber 28 800 mg/m^3 und außerdem bei den männlichen Tieren der 10 800 mg/m^3-Gruppe. Hepatozelluläre Adenome wurden lediglich bei den weiblichen Tieren der höchstexponierten Gruppe beobachtet. Diese MTBE-induzierten Neoplasien waren stets von hepatozellulären Hyperplasien begleitet. Bei den männlichen Mäusen wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome sowie der kombinierten Inzidenz beider Neoplasien nicht festgestellt. Weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Tieren zeigten sich neoplastische Veränderungen in extrahepatischem Gewebe.

Untersuchungen an Ratten. Bei den männlichen und weiblichen Ratten wurde ein vermindertes Körpergewicht lediglich in der Gruppe mit der höchsten Exposition festgestellt. Die Mortalität beider Geschlechter war sowohl in der 10 800 wie auch in der 28 800 mg/m^3-Gruppe erhöht. Erhöhte Organgewichte (Leber, Niere) wurden bei den weiblichen Tieren ermittelt. Werte der männlichen Tiere liegen wegen der vergleichsweise höheren Mortalität nicht vor. Bei den männlichen Tieren – nicht jedoch bei den weiblichen Tieren – wurde eine chronisch progressive Nephropathie als hauptsächliche Ursache der Mortalität angesehen. Die dabei beobachteten mikroskopischen expositionsabhängig vermehrt auftretenden Veränderungen waren Glomerulosklerose, tubuläre Proteinose und interstitielle Nephritis sowie Fibrose.

Die Inzidenz renaler tubulärer Adenome und Karzinome war nur bei den männlichen Tieren der beiden höchsten Expositionsgruppen statistisch signifikant erhöht. Bemerkenswert war auch hier, daß die Zahl der betroffenen Ratten in der 10 800 mg/m^3-Gruppe höher als in der 28 800 mg/m^3-Gruppe war. Als Ursache wird die erhöhte Mortalität der Tiere der letzteren Gruppe angeführt.

Als weitere neoplastische Läsion wurden testikuläre interstitielle Zelladenome beobachtet. Sie fanden sich bei 82% der gegenüber 10 800 mg/m^3 exponierten und bei 94% der gegenüber 28 800 mg/m^3 exponierten Ratten. Es ist bekannt, daß dieses Adenom in dem untersuchten Rattenstamm (Fischer 344 Ratten) spontan mit hoher Inzidenz auftritt (64% und mehr). Insofern sind die Autoren unsicher, ob die erhöhte Adenom-Inzidenz bei den exponierten Tieren auf MTBE zurückzuführen ist.

Neurotoxizität

Zur Beurteilung neurotoxischer Effekte wurden männliche und weibliche Ratten einmalig über 24 h bzw. über einen Zeitraum von 13 Wochen gegenüber 2880, 14 400 und 28 800 mg/m^3 Luft (=800, 4000, 8000 ppm) exponiert. Untersucht wurden autonome, sensorisch-motorische und physiologische Funktionen sowie allgemeine motorische Aktivität und Veränderungen neuropathologischer Art. Nach akuter Exposition zeigten sich sehr deutlich in der höchstexponierten, aber weniger ausgeprägt in der 14 400 mg/m^3-Gruppe, Effekte, die als Zeichen einer vorübergehenden zentralnervösen Depression interpretiert wurden (s.o.). Bei Exposition gegenüber 2880 mg/m^3 wurden diese Effekte nicht beobachtet.

Nach 13wöchiger Exposition waren die o.g. Zeichen zentralnervöser Depression praktisch kaum erkennbar. Dabei ist allerdings anzumerken, daß die Untersuchung erst 42 bis 50 h nach Expositionsende stattfand. Nach Auffassung der Autoren läßt sich daraus ableiten, daß MTBE (unter den gewählten Bedingungen) weder zu persistierenden noch zu kumulativen Effekten auf Verhaltensfunktionen führt. In der höchstexponierten Tiergruppe waren das Körper- und das Gehirngewicht reduziert. Letzteres war allerdings nicht von dem der Kontrolltiere zu unterscheiden, wenn es in Bezug auf das Körpergewicht als relatives Gehirngewicht angegeben wurde [16].

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen wurden an verschiedenen Versuchstierarten durchgeführt, die gegenüber 900 bis 28 800 mg/m^3 Luft (=250 bis 8000 ppm) exponiert waren. In einer Single-Generation-Studie, in der männliche und weibliche Ratten drei Wochen bis zur Befruchtung und die weiblichen Tiere darüber hinaus, d. h. während der Gestation und der Laktation, gegenüber MTBE in der Atemluft exponiert waren, zeigten sich in der F_0-Generation lediglich bei den weiblichen Tieren Substanz-verursachte Effekte (erweiterte Nierenbecken). Unbeeinflußt waren das Gewicht der Gonaden, der männlichen akzessorischen Reproduktionsorgane und deren Histologie. Die Untersuchung zweier F_1-Generationen (F_{1a} und F_{1b}) ergab keine Effekte (Zahl, Geschlechterverhältnis und Überlebensrate), die auf MTBE zurückzuführen waren [20].

In einer ebenfalls an Ratten durchgeführten Zwei-Generationen-Studie führten Atemluft-Konzentrationen von 10 800 und 28 800 mg/m^3 (=3000 und 8000 ppm) zu neurotoxischen Effekten (s.o.) in der F_0- und F_1-Generation. Bei keinem der Tiere wurden MTBE-ausgelöste Reproduktionseffekte beobachtet. Sowohl in der F_1- als auch in der F_2-Ge-

neration war ein reduziertes Körpergewicht auffällig. In der F_2-Generation, die gegenüber 28 800 mg/m^3 exponiert war, wurde eine reduzierte Überlebensrate festgestellt. 1440 mg/m^3 waren weder für die F_0-Generation noch für die F_1- und F_2-Generation postnatal toxisch [21].

Zum Studium der intrauterinen Entwicklung wurden trächtige Mäuse und Kaninchen vom sechsten bis 15. Tag bzw. vom sechsten bis 18. Tag der Gestation gegenüber MTBE in der Atemluft exponiert. 28 800 mg/m^3 führten bei den Mäusen zum Verlust von Feten am vierten Tag nach Nidation, zu veränderter Sexratio (weniger männliche Feten), erhöhter Zahl von Gaumenspalten und reduzierter Ossifikation im Bereich des Schädels, der Wirbelsäule und Extremitäten. Auffällig war die reduzierte Ossifikation bereits bei Exposition gegenüber 14 400 mg/m^3. Maternale Effekte traten bei 28 800 mg/m^3 (reduziertes Körpergewicht) und bereits bei 14 400 mg/m^3 (Hypoaktivität, Ataxie) auf. Bei den Kaninchen zeigten sich keine Substanz-bezogenen Einflüsse auf die Postimplantationsentwicklung, Sexratio, Wurfgröße, auf das Fetalgewicht pro Wurf und die Zahl der Fehlbildungen. Die Exposition gegenüber 3600–28 800 mg/m^3 beeinträchtigte bei den Muttertieren die Körpergewichtsentwicklung [22].

Insgesamt gesehen lassen die Untersuchungen unter den gegebenen Bedingungen ein geringes reproduktionstoxisches, embryotoxisches und teratogenes Potential des MTBE erkennen, was die Ergebnisse der ersten bereits 1985 veröffentlichten Studie [23] an Ratten und Mäusen bestätigt.

Untersuchungen am Menschen

Arbeitsplatz

Tankstellen- und Reparaturwerkstattarbeiter, die im Verlauf des Arbeitstages gegenüber maximal 22 mg/m^3 MTB exponiert waren, wurden gezielt nach gesundheitlichen Beschwerden durch MTBE gefragt. Dabei wurden Kopfschmerzen, Schleimhautreizungen, Übelkeit, Husten, Verwirrtheit und Schläfrigkeit angeführt. Die Untersuchung ergab jedoch, daß diese Symptome nur von wenigen Arbeitern genannt wurden und nach Auffassung der Autoren nicht allein auf MTBE zurückzuführen seien [24].

Arbeiter, die gegenüber maximal 3 mg/m^3 exponiert waren und im Blut maximal 37 µg/l aufwiesen, klagten zusätzlich zu den oben genannten Symptomen über Diarrhoe, Fieber, Schwitzen, Muskelschmerzen, Schwäche und Atembeschwerden. Auch in dieser Untersuchung war ein Zusammenhang zwischen der Symptomatik und MTBE als Ursache nicht zu erkennen [12].

Umweltbedingte Exposition

Angaben zur Höhe einer umweltbedingten Exposition gibt es wenige. Für die Exposition beim Selbsttanken von MTBE-haltigen Kraftstoffen liegen aus den USA Meßwerte im Bereich von 0,5 bis 1,1 mg/m^3 im Mittel (0,14–3 ppm) vor [25]. Für Fahrzeuginnenräume wurde ein Bereich von 0,004 bis 5,76 mg/m^3 genannt [26]. Eine koreanische Untersuchung gibt einen Median von 48,5 µg/m^3 für Autoinnenräume während rush-hour-Fahrten im Winter an [27]. Aus Deutschland sind bislang keine diesbezüglichen Meßwerte bekannt.

In einer Fragebogenuntersuchung mit Personen, die auf diverse Chemikalien besonders empfindlich reagieren (Multiple Chemical Sensitivity- und Chronic Fatigue Syndrome-Patienten) ergab sich keine Zuordnung der genannten Symptome zu einer Situation mit erhöhter MTBE-Konzentration (nicht gemessen) in der Umgebungsluft, wie Tankstellen oder Staßenverkehr [28].

Inhalationskammer

Zur Erfassung akuter Effekte wurden Männer und Frauen ein oder zwei Stunden gegenüber 5 bis 180 mg/m^3 MTBE exponiert. Anschließend wurden sie nach Unwohlsein, Kopfschmerzen, Übelkeit, Krankheitsgefühl, Benommenheit und Müdigkeit gefragt. Aus den Antworten wurde geschlossen, daß es sich dabei nicht bzw. nur um minimale Effekte des MTBE handeln könne. Im Gegensatz zu den männlichen Probanden nehmen Frauen eine Konzentration von 5 mg/m^3 MTBE in der Luft eher als eine geruchliche Beeinträchtigung der Luftqualität wahr. Als Entzündungsparameter wurden nach Exposition gegenüber 6,3 mg/m^3 polymorphkernige neutrophile Leukozyten in der nasalen Lavageflüssigkeit herangezogen. Die Ergebnisse der Auszählung unterschieden sich jedoch nicht von Kontrollwerten [3, 10, 29].

Bestehende Regelungen

In den USA gilt am Arbeitsplatz der 1994 von der ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) vorgeschlagene Grenzwert von 144 mg/m^3 (40 ppm) als Acht-Stunden-Mittelwert.

Schweden hat bereits 1988 einen Report über die gesundheitlichen Wirkungen herausgegeben. Am Arbeitsplatz sind dort seit 1993 180 mg/m^3 (50 ppm) erlaubt. In Finnland gilt der gleiche Wert.

Für Trinkwasser hat die amerikanische Umweltbehörde (USEPA) 1997 einen „health advisory"-Wert von 70 µg/l vorgeschlagen.

Diskussion und Bewertung

Zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos durch MTBE sind praktisch ausschließlich die am Versuchstier ermittelten Untersuchungsergebnisse von Bedeutung. In Tabelle 3 sind Inhalationsstudien zusammengestellt, in denen die Tiere gegenüber zwei oder drei unterschiedlichen MTBE-Konzentrationen exponiert waren, von denen eine Konzentration keine Wirkung hatte und deshalb von den Autoren bereits als NOEL oder NOAEL gekennzeichnet worden ist.

Studien zum kanzerogenen Risikopotential

Zum besseren Verständnis des kanzerogenen Risikopotentials werden zunächst die Ergebnisse einer Studie besprochen [4], in der die Substanz den Tieren oral zugeführt worden ist. Danach wurden in Ratten (Sprague-Dawley) Leydig-Zwischenzell-Tumoren sowie Lymphome und Leukämien festgestellt. Über den

Mechanismus der Bildung von Leydig-Zwischenzell-Tumoren durch MTBE machen die Autoren keine Angaben. Aus Studien an Ratten ist jedoch bekannt, daß zahlreiche Substanzen unterschiedlicher Struktur wie das als Schmiermittel und Weichmacher industriell verwendete Ammoniumperfluoroctanoat oder die Pharmaka Flutamid (nichtsteroidales Antiandrogen), Cimetidin (H_2-Antihistaminikum), Finasterid (5 α-Reduktase-Inhibitor), Norprolac (Prolactin-Inhibitor), Isradipin (Calcium-Antagonist) und Indomethacin (Prostaglandin-Inhibitor) Leydig-Zwischenzell-Tumoren induzieren [30, 31]. Diese Neoplasien, die mit einer anhaltenden Störung des Hormonhaushaltes des Hypothalamus-Hypophysen-testikulären Regelkreises assoziiert sind, führen zu einer deutlichen Erhöhung der Konzentration an zirkulierendem Luteinisierendem Hormon (LH), das die Proliferation der Leydig-Zwischenzellen stimuliert. Es wird angenommen, daß in der Ratte die Zahl der LH-Rezeptoren pro Leydig-Zwischenzelle vergleichsweise hoch ist (14mal höher als beim Menschen). Daraus ergibt sich eine außerordentlich hohe Sensibilität dieser Zellen gegenüber Veränderungen im zirkulierenden LH und vermutlich auch die hohe spontane Inzidenz (bis 10%) dieser Tumoren im untersuchten Rattenstamm. Während dieser Tumor in der Ratte mit zunehmendem Alter vermehrt auftritt, ist er beim Menschen über alle Altersstufen annähernd gleich verteilt. Dieser bei der Ratte bekannte Altersgang der Tumorinzidenz wird im Zusammenhang mit der spezifischen Reduktion der Plasmagonadotrophine und des Testosterons in der alternden Ratte gesehen. Die daraus folgende Änderung des hormonellen Kontrollmechanismus der Leydig-Zwischenzellen in der Ratte ist eine Voraussetzung für das vermehrte Auftreten von spontanen oder chemisch induzierten Leydig-Zwischenzell-Tumoren.

Während der hormonelle Kontrollmechanismus der Leydig-Zwischenzellen bei der Ratte und beim Menschen grundsätzlich gleich ist, scheinen sowohl die altersbedingten als auch die zusätzlich durch Chemikalien ausgelösten endokrinen Veränderungen bei der Ratte nicht verläßlich prädiktiv für entsprechende Veränderungen dieses Zelltyps beim Menschen zu sein [30].

„Es gibt trotz des über zwei Jahrzehnte währenden Gebrauchs von MTBE keinen Anhaltspunkt für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme der Substanz und dem Auftreten von Leydig-Zwischenzell-Tumoren beim Menschen."

Die leukämogenen Eigenschaften des MTBE sehen die Autoren im Zusammenhang mit der Bildung des Metaboliten Formaldehyd. Sie vermuten, daß die in weiblichen Tieren beobachtete niedrigere MTBE-Plasmakonzentration auf eine höhere Biotransformationsrate und eine daraus abgeleitete höhere Bildungsrate von Formaldehyd zurückgehen könnte. Damit ließe sich das Auftreten von Lymphomen und Leukämien bei den weiblichen und deren Ausbleiben bei den männlichen Tieren erklären. In einer früheren Studie der Autoren hatte Formaldehyd bei männlichen und weiblichen Ratten zu einem Anstieg der Inzidenz von Lymphomen und Leukämien geführt [32].

Die IARC kommt in einer zusammenfassenden Beurteilung zu dem Schluß, daß die Ergebnisse der bis 1995 vorliegenden tierexperimentellen Studien über die leukämogenen Eigenschaften des Formaldehyd jedoch widersprüchlich sind [33]. Es gibt keine Hinweise, daß Formaldehyd beim Menschen Leukämien auslöst.

Nach inhalativer Aufnahme wurden in Ratten (Fischer 344) renale tubuläre Adenome und Zelltumoren festgestellt, die spezifisch für das männliche Tier sind. Sie stehen ursächlich im Zusammenhang mit der Synthese und renalen Aufnahme von α 2 μ-Globulin sowie vermutlich mit einer vermehrten replikati-

Tabelle 3
Zusammenstellung von Literaturangaben (vgl. Text) einschließlich in der Literatur genannter NOEL und NOAEL

Wirkung auf	Expositionsdauer	MTBE-Konzentration in mg/m³	Wirkung (ggf. Definition)	Zitat
Frauen*	1 Stunde	5	Geruch	[29]
Frauen*	1 Stunde	6,3	Geruch	[10]
Männer*	2 Stunden	18,5	Geruch	[3]
Mäuse/Kaninchen	Gestation	3600	ohne/NOEL (fetale Entwicklung)	[22]
Ratten	6 Stunden	2880	ohne/NOAEL (Neurotoxizität)	[16]
Mäuse/Ratten	18 Monate	1440	ohne/NOAEL (Neurotoxizität)	[19]
Mäuse (weibl.)	18 Monate	10800	ohne/NOEL (Leberadenome)	[19]
Ratten (männl.)	24 Monate	1440	ohne/NOEL (Nierentumoren)	[19]

**Probanden in Inhalationskammer*

ven DNA-Synthese in den renalen Tubuluszellen [19].

Offensichtlich verursacht MTBE ebenso wie unverbleites Benzin, 1,4-Dichlorbenzol, α-Limonen, Isophoron, Dimethylmethylphosphonat, Hexachlorethan, tert.-Butylalkohol u.a. Chemikalien eine Proteinnephropathie in der männlichen Ratte. Dabei spielt das α 2 μ-Globulin, ein 18 700 D-Protein, das in der Leber der männlichen Ratte synthetisiert, in das Blut sezerniert, im Glomerulus filtiert und im proximalen Tubulus zu rund 50% resorbiert wird, eine Schlüsselrolle. In der nicht exponierten Ratte wird es in die Lysosomen des proximalen Tubulus aufgenommen und durch Enzyme in seine konstitutiven Peptide und Aminosäuren umgewandelt. Dieser Prozeß der Hydrolyse ist im Vergleich mit der Umwandlung anderer Proteine sehr langsam. Er ist umso mehr verzögert, je mehr eine Chemikalie sich an das α 2 μ-Globulin bindet. Offensichtlich erhöht dies die Widerstandsfähigkeit des Proteins, was seine Neigung zur Akkumulation in den Lysosomen in Form von Hyalintröpfchen erklärt.

Die Chemikalien-induzierte Akkumulation von α 2 μ-Globulin wird in einem ursächlichen Zusammenhang mit einer Zellnekrose gesehen, die ihrerseits eine Zellteilung zum Zweck eines Reparaturmechanismus in der Niere stimuliert. Bei chronischer Exposition gegenüber Chemikalien kommt es vermutlich zu wiederholten Zyklen der Cytoletalität und reparativen Zellteilungen, die die Tumorentstehung in der männlichen Ratte begünstigen.

Beurteilung der kanzerogenen Eigenschaften des MTBE

Die Beurteilung dieser kanzerogenen Eigenschaft des MTBE orientiert sich bislang an vier Kriterien:

- Der Anstieg von Zahl und Größe der Hyalintröpfchen in den proximalen Tubuluszellen wurde nach chronischer oraler und inhalativer Exposition lediglich in der männlichen, nicht jedoch in der weiblichen Ratte, in Mäusen, Hunden, Meerschweinchen und Affen beobachtet.
- Durch histochemische Färbung ließ sich die Identität MTBE-bindender, α 2 μ-Globulin-enthaltender Hyalintröpfchen zweifelsfrei nachweisen. Allerdings zeigte sich, daß die Intensität der Färbung nicht linear dosisabhängig war. Weibliche Ratten reagierten auf MTBE weder mit einer Zellnekrose noch mit einer α 2 μ-Globulinanreicherung in der Niere.
- Als zusätzlicher Aspekt der pathologischen Abfolge der mit der α 2 μ-Globulin-Akkumulation assoziierten Nephropathie wurde gezeigt, daß nach zehntägiger inhalativer MTBE-Exposition eine konzentrationsabhängige Zunahme von Zellnekrosen verbunden mit einer allerdings geringfügigen Exfoliation von Epithelzellen in der Niere männlicher Ratten auftritt.
- Die Aufnahme von MTBE in die Niere männlicher Ratten geht auf spezifische Interaktionen zwischen der Chemikalie und dem Globulin zurück. Von Interesse ist, daß die Aufnahme von gereinigtem α 2 μ-Globulin durch die isolierte Niere der weiblichen Ratte zu einer vierfach höheren MTBE-Konzentration im Nierengewebe führt. Andere Proteine haben diesen Effekt nicht.
- Studien am Menschen ergaben keinen Hinweis auf ein zusätzliches MTBE-assoziiertes Nierentumorrisiko, da ein dem α 2 μ-Globulin-gleiches oder ähnliches Protein in der Niere des Menschen nicht vorkommt [34, 35].

In der gleichen Studie wurden bei weiblichen, nicht jedoch bei männlichen Mäusen, als einzige neoplastische Läsionen hepatozelluläre Adenome beobachtet, die mit einer signifikanten Zellproliferation assoziiert waren. Neben der Zellpoliferation wird die antiestrogene Eigenschaft des MTBE als Adenom-induzierender Effekt angesehen, da es im uterinen Endometrium zu einer reduzierten Zellhyperplasie geführt hatte. Normalerweise regulieren Estrogene die Zellproliferation des Endometriums. Bei einer Unterversorgung mit Estrogenen bleibt der von ihnen ausgehende suppressive Einfluß auf die Lebertumorproliferation bei der Maus aus. Die Autoren schließen daher auf einen antiestrogenen, die Bildung von hepatozellulären Adenomen induzierenden Effekt des MTBE.

Insgesamt gesehen lassen sich die durch MTBE bedingten Neoplasien nach dem bisherigen Kenntnisstand auf epigenetische Effekte zurückführen. Diese Sichtweise wird dadurch gestützt, daß die Substanz gentoxische Eigenschaften nicht besitzt. Insofern kann für die Auslösung von Neoplasien nach inhalativer Aufnahme eine Wirkungsschwelle angegeben werden. Im Hinblick auf eine gesundheitliche Risikoabschätzung für den Menschen kommt als toxikologischer Endpunkt nur das Leberadenom in Frage. Der entsprechende von den Autoren angegebene NOEL ist 10 800 mg/m^3 (Tabelle 3). Konzentrationen, die beim Tier mit einem Kanzerogenitätsrisiko verbunden sind, liegen weit über Konzentrationen mit anderen toxischen Wirkungen. Eine Exposition des Menschen gegenüber so hohen Konzentrationen ist so gut wie ausgeschlossen, so daß ein Krebsrisiko durch MTBE für den Menschen kaum anzunehmen ist. Diese Schlußfolgerung wird auch in einer jüngst erschienenen kritischen Übersicht über die Kanzerogenitätsstudien zu MTBE gezogen [26]. Eine aktuelle Literaturübersicht der toxikologischen Daten zu Bestandteilen von Otto-Motoren-Kraftstoffen leitet ebenfalls aus den im Tierversuch mit MTBE beobachteten Tumoren kein Krebsrisiko für den Menschen ab [36].

Aktuell ist MTBE jedoch im 9. Report über Kanzerogene des National Toxicology Programme der USEPA in die Liste der zu überprüfenden Substanzen als RAHC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen) aufgenommen worden [37].

Weitere Effekte des MTBE

Die im Verlauf der langfristigen Exposition beobachteten neurotoxischen Effekte sind für die Bewertung der Substanz von besonderer Bedeutung, da neurologische Störungen beim Menschen, allerdings nach akuter Zufuhr, ebenfalls beobachtet worden sind. Die am Tier beobachteten Effekte werden als reversible Depression des zentralen Ner-

vensystems umschrieben. Im o.a. chronischen Inhalationsexperiment wurde ein NOAEL von 1440 mg/m^3 ermittelt [19].

Reproduktionstoxische Veränderungen bei Abwesenheit von maternaltoxischen Effekten wurden an Mäusen und Kaninchen beobachtet. Für die dabei festgestellten Störungen der fetalen Entwicklung gaben die Autoren ein NOEL von 3600 mg/m^3 an [22].

Akute Wirkung von MTBE

Untersuchungen zur akuten Wirkung von MTBE wurden an der Ratte und am Menschen durchgeführt. Für die an der Ratte beobachteten neurotoxischen Effekte wurde von den Autoren ein NOAEL von 2880 mg/m^3 (800 ppm) festgestellt [16]. Einstündige Expositionen von Probanden in der Inhalationskammer ergaben als einzige Reaktion auf 5 bzw. 6,3 mg/m^3 MTBE die geruchliche Wahrnehmung einer verminderten Luftqualität, wobei lediglich Frauen, nicht jedoch Männer sich diesbezüglich äußerten [10, 29]. Zur Geruchsschwelle von MTBE in Luft liegt eine Angabe von 0,46 mg/m^3 vor [38]. Der Geruch von MTBE wird als stark etherisch, unangenehm bis abstoßend gekennzeichnet.

Für die Bewertung der geruchlichen Wahrnehmung ist die zweistündige Expositionsstudie (180 mg/m^3 und 90 mg/m^3) im Kammerversuch mit Freiwilligen von Johanson und Mitarbeitern [3] von Bedeutung. Auch hier war die geruchliche Wahrnehmung der einzige signifikante akute „Effekt" von MTBE. Die geruchliche Wahrnehmungsschwelle und damit auch die Möglichkeit geruchlicher Belästigung liegt weit niedriger als adverse Effektkonzentrationen. Der unangenehme Geruch bietet gewissermaßen einen Schutz vor Expositonen gegenüber toxischen Konzentrationen.

In einer Übersichtsarbeit aus den USA über häufige unspezifische gesundheitliche Beschwerden der Bevölkerung im Zusammenhang mit Otto-Motoren-Kraftstoff in Gebieten, in denen oxygenierte Kraftstoffe eingeführt wurden, werden verschiedene Ursachen diskutiert.

- Die Oxygenierung von Otto-Motoren-Kraftstoff führt tatsächlich zu einer höheren akuten Toxizität von Benzinbestandteilen oder Verbrennungsprodukten
- die Berichterstattung in den Medien verleitet zu einer Assoziation von neuen Kraftstoffen und allgemeinen Symptomen
- der ausgeprägte Geruch triggert eine psychogene Reaktion
- eine Kombination von Ursachen [39].

Die Autorin kommt allerdings zu dem Schluß, daß MTBE-haltige Kraftstoffe nicht die Ursache für akut toxische Symptome sind.

Grenz-Richtwerte für MTBE

Außer für Arbeitsplätze in den USA, Schweden und Finnland bestehen keine Grenz- oder Richtwerte für MTBE. In Deutschland gibt es allgemeine Hygieneregelungen für den offenen Umgang mit MTBE nach der Gefahrstoff-Verordnung und der TRGS 500 (Sicherheitsdatenblatt vom 2.1.1998, Oxeno Olefinchemie GmbH, Marl). Grenzwerte am Arbeitsplatz fehlen jedoch bislang. Ob eine Regelung nötig sein wird, hängt von der künftigen Verwendung, z.B. in Raffinerien, und möglicher beruflicher Exposition im Kfz-Bereich ab.

Zum Schutz der Allgemeinbevölkerung hat die USEPA 1991 eine RfC (Reference Concentration=Abschätzung der täglichen inhalativen Aufnahme, die beim Menschen – einschließlich empfindlicher Gruppen – bei lebenslanger Aufnahme nicht mit einem Risiko für nichtkanzerogene Effekte verbunden ist) von 0,5 mg/m^3 abgeschätzt [40].

Ob zur Beurteilung der Außenluftqualität in Deutschland eine Beurteilungsgröße/ein Richtwert erforderlich sein wird, richtet sich nach dem Ausmaß der Verwendung von MTBE, insbesondere im Kraftstoff. Bislang gibt es in Deutschland keine Messungen in der Außenluft, im Tankstellenbereich oder im Kfz-Innenraum, über die sich die Höhe der Exposition abschätzen ließe.

Fazit

Nach den hier zusammengestellten Erkenntnissen zur Toxikologie von MTBE läßt sich somit folgender Schluß ziehen: Für die langfristige Exposition ist die tierexperimentelle Neurotoxizität im chronischen Experiment der empfindlichste Endpunkt mit einem NOAEL von 1440 mg/m^3.

Zur Bewertung der kurzfristigen Exposition stehen ebenfalls tierexperimentelle Daten zur Verfügung. Die Größenordnung der dafür in Betracht zu ziehenden Angaben zur akuten Toxizität schließt jedoch einen speziellen Schutz vor geruchlichen Belästigungen der Allgemeinbevölkerung aus, die erfahrungsgemäß häufig in sehr niedrigen Konzentrationsbereichen auftreten.
Aus diesem Grund werden nicht die toxikologischen Daten zur Bewertung einer kurzfristigen Exposition des Menschen empfohlen, sondern eher die Geruchsbelästigung und damit die Geruchsschwelle.

Literatur

1. Sawyer RF (1993) **Trends in Auto Emissions and Gasoline Composition.** Environ Hlth Persp 101: 5–12
2. EPEFE-Report (1996) **European Programme on Emissions, Fuels and Engine Technologies.** European Commission, ACEA & Europia
3. Johanson G, Nihlen A, Löf A (1995) **Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers.** Toxicol Lett 82/83: 713–718
4. Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C (1995) **Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE) - a gasoline additive – causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats.** Toxicol Ind Hlth 11: 119–149
5. Saarinen L, Hakkola M, Pekari K, Lappalainen K, Aitio A (1998) **Exposure of gasoline road-tanker drivers to methyl tert-butyl ether and methyl tert-amyl ether.** Int Arch Occup Environ Hlth 71: 143–147
6. ECETOC (1997) **Methyltert-butyl ether (MTBE) – Health Risk Characterisation.** Technical Report No. 72. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Brüssel
7. Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andres LS, Douglas JF, Kneiss JJ (1997) **Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer 344 rats.** J Appl Toxicol 17 (S 1): 3–12

8. Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Yang CS, Lee M, Huang WQ (1997) **Rat olfactory mucosa displays a high activity in metabolizing methyl-tert-butyl ether and other gasoline ethers.** Fund Appl Toxicol 40: 205–210
9. Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, Fischer H, Güldütuna S, Hübner K, Leuschne M (1991) **Gallstone dissolution with methyl-tert-butylether in 120 Patients-efficacy and safety.** Digest Dis Sc 36: 193–199
10. Cain WS, Leaderer BP, Ginsberg GL, Andrews LS, Cometto-Muniz JE, Gent JF, Buck M, Berglund LG, Mohsenin V, Monahan E, Kjaergaard S (1996) **Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): Human reactions and pharmacokinetic response.** Inhal Toxicol 8: 21–48
11. White MC, Johnson,CA, Ashley DL, Buchta TM (1995) **Exposure to methyl tertiary-butylether from oxygenated gasoline in Stanford, Connecticut**. Arch Environ Hlth 50: 183–189
12. Moolenaar RL, Hefflin BJ, Ashley DL, Middaugh JP, Etzel RA (1994) **Methyl tertiary butylether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska.** Arch Environ Hlth 49: 402–409
13. Kirwin CJ, Sandmeyer EE (1981) **Ethers.** In: Clayton GD, Clayton FE (eds) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol 2A, 3rd ed. John Wiley and Sons, New York, pp 2491–2565
14. Reese E, Kimbrough R (1993) **Acute toxicity of gasoline and some additives.** Environ Hlth Persp 101 [Suppl 6]: 115–131
15. Lington AW, Dodd DE, Ridlon SA, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS (1997) **Evaluation of 13-week inhalation toxicity study on methyl t-butyl ether (MTBE) in Fischer 344 rats**. J App Toxicol 17 [Suppl 1]: 37–44
16. Daughtrey WC, Gill MW, Pritts IM, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS (1997) **Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats.** J Appl Toxicol 17: 57–64
17. Robinson M, Brune, RH, Olson GR (1990) **Fourteen- and ninety-day-oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats**. J Ame Coll Toxicol 9: 525–540
18. McKee RH, Vergnes JS, Galvin JB, Douglas JF, Kneiss JJ (1997) **Andrews LS; Assessment of the in vivo mutagenic potential of methyl tertiary-butyl ether**. J Appl Toxicol 17 [Suppl 1]: 31–36
19. Bird MG, Burleigh-Flaye, HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS (1997) **Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats.** J Appl Toxicol 17: 45–55
20. Biles RW, Schroede, RE, Holdsworth CE (1987) **Methyl tertiary butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study**. Toxicol Ind Hlth 3: 519–534
21. Bevan C, Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Panson RD, Kneiss JJ, Andrews LS (1997) **Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats**. J Appl Toxicol 17: 13–19
22. Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas J, Andrews LS (1997) **Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits.** J Appl Toxicol 17: 21–29
23. Conaway CC, Schroeder RE, Snyde NK (1985) **Teratology evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats and mice**. J Toxicol Environ Hlth 16: 797–809
24. Mohr SN, Fiedler N, Weise, C, Kelly-McNeil K (1994) **Health effects of MTBE among New Jersey garage workers**. Inhal Toxicol 6: 553–562
25. Hartle R (1993) **Exposure to Methyl tert-Butyl Ether and Benzene among Service Station Attendants and Operators.** Environ Hlth Persp 101: 23–26
26. Mennear JH (1997) **Carcinogenicity studies on MTBE: Critical Review and interpretation.** Risk Analysis 17: 673–881
27. Jo WK, Park KH (1998) **Exposure to carbon monoxide, methy-tertiary butyl ether (MTBE), and benzene levels inside vehicles traveling on an urban area in Korea.** J Exp Anal Environ Epidemiol 8: 159–171
28. Fiedler N, Mohr SN, Kelly-McNeil K, Kipen HM (1994) **Response of sensitive groups to MTBE.** Inhal Toxicol 6: 539–552
29. Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, Otto D, Ashley D, House D, Cohen KL, Gerrity T (1994) **Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary butyl ether in a controlled human exposure experiment.** Inhal Toxicol 6: 521–538
30. Prentice DE, Meikle AW (1995) **A review of drug-induced Leydig-cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man.** Hum Experim Toxicol 14: 562–572
31. Cook JC, Murray SM, Frame SR, Hurtt ME (1992) **Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfmorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism.** Toxicol Appl Pharmacol 113: 209–217
32. Soffriti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R (1989) **Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen.** Toxicol Ind Hlth 5: 699–730
33. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1995) **Wood Dust and Formaldehyde.** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 62
34. Borghoff SJ, Prescott-Mathews JS, Poet TS (1996) **The mechanism of male rat kidney tumors induced by methyl tert-butyl ether and its relevance in assessing human risk.** CIIT Activities (Chemical Industry Institute of Toxicology, Res. Triangle PK., NC, USA) 16: 1–8
35. Rodgers IS, Baetcke KP (1993) **Interpretation of male rat renal tubule tumors.** Environ Hlth Persp 101 [Suppl 6]: 45–52
36. Caprino L, Togna GI (1998) **Potential Health Effects of Gasoline and Constituents: A Review of Current Literature (1990–1997) on Toxicological Data.** Environ Hlth Persp 106: 115–125
37. **National Toxicology Program (NTP) 9th Report on Carcinogens,** Top Nominations for Review in 1998
38. Concawe. The health hazards and exposures associated with gasoline containing MTBE. Report No. 97/54 Brüssel, April 1997
39. Balter NF (1997) **Causality assessment of the acute health complaints reported in association with oyxgenated fuels.** Risk Analysis 17: 705–715
40. Gift JS (1993) **U.S. EPA Reference concentration (RfC) for the gasoline additive Methyl t-Butyl ether (MTBE).** The Toxicologist 13: 276

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 344–349 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

♦ α-Interferon-Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion

Mathematische Modelle erleichtern das Verständnis der viralen Dynamik

Bislang ist es nicht möglich, das Hepatitis C-Virus (HCV) in In-vitro-Systemen zu kultivieren. Auch existiert kein Tiermodell, das sich zum Studium der viralen Replikation und zur experimentellen Evaluation von Strategien zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion wirklich eignete. Unser Verständnis der molekularen Replikationsmechanismen des HCV wie der Pharmakodynamik einer Interferonbehandlung ist daher bis heute sehr begrenzt.

Eine unlängst in der Zeitschrift Science publizierte Untersuchung versucht, hier durch mathematische Modellrechnungen Abhilfe zu schaffen [1]. Die Autoren erhoben zunächst Daten von 23 chronisch mit dem HCV-Genotypen 1 infizierten Patienten, die mit fünf, zehn, bzw. 15 Millionen Einheiten α-Interferon täglich für zwei Wochen, danach für insgesamt drei Monate mit fünf Millionen Einheiten/Tag behandelt wurden. In kurzen Abständen durchgeführte Bestimmungen ergaben, daß die HCV-RNA-Konzentration im Serum der Patienten innerhalb der ersten 14 Tage der Interferonbehandlung in biphasischem Verlauf abnahm: in einer ersten Phase stellte sich eine rasche Reduktion ein und nach 24 bis 48 Stunden betrug die HCV-RNA-Konzentration – je nach verabreichter Interferondosis – nur noch 5% bis 25% der jeweiligen Werte vor Therapiebeginn. Vom zweiten Tag der Behandlung bis zum Tag 14 war die Abnahme der „Viruslast" dann weniger ausgeprägt.

Wirkungsmechanismus des α-Interferon – ein mathematisches Modell

Um diese Beobachtungen zu erklären und auch Aufschluß über die möglichen Wirkungsmechanismen des α-Interferons zu erhalten, bedienten sich die Autoren eines mathematischen Modells, das – vereinfacht ausgedrückt – aus drei Differentialgleichungen besteht und die im Zeitablauf eintretenden Veränderungen der Zahl nicht infizierter Zielzellen (T), produktiv HCV-infizierter Zielzellen (I) und vorhandener HCV-Partikel (V) beschreibt. Die Größe T wird beeinflußt durch die Produktion neuer Zielzellen, deren Absterben sowie die HCV-Infektionsrate. I ist abhängig vom Absterben HCV-infizierter Zielzellen und, ebenso wie T, von der HCV-Infektionsrate. V schließlich ergibt sich als Resultante der Produktion und Elimination von HCV-Partikeln. Als mögliche Interferonwirkungen berücksichtigte das Modell die Reduktion der HCV-de-novo-Infektion von Zielzellen $1-\eta$ und eine Beeinflussung der Virusproduktion und -freisetzung $1-\eta$. Unter der Annahme, Interferon übe Wirkungen hauptsächlich auf die De-novo-Infektion von Zellen, nicht aber auf die Virusproduktion und -freisetzung aus $\eta>0$, $E=0$, lieferte das Modell keine Lösungen, die mit den beschriebenen Veränderungen der HCV-RNA-Konzentration bei Interferon-behandelten Patienten übereinstimmten. Postulierte man dagegen mit $0<E<1$ und $\eta=0$ eine wenn auch nicht vollständige Blockade der HCV-Produktion und -Freisetzung bei nur insignifikantem Einfluß auf die HCV-de-novo-Infektion von Zielzellen, so ergab sich im Modell der auch in der klinischen Praxis ermittelte biphasische Abfall der HCV-RNA-Konzentration.

Es ist daher davon auszugehen, daß die schelle Reduktion der „HCV-Viruslast" zu Beginn der Interferon-Behandlung aus einer Blockade der HCV-Produktion und -Freisetzung resultiert. Die nachfolgende, langsamere Abnahme bis zum 14. Behandlungstag wird hingegen, dies zeigten weitere Berechnungen, im wesentlichen durch das Absterben produktiv HCV-infizierter Zellen verursacht.

Aus dem mathematischen Modell ließen sich noch eine Reihe weiterer interessanter Befunde ableiten, die belegen, wie hoch die Dynamik der HCV-Infektion ist. So berechnete man beispiels-

weise eine durchschnittliche Halbwertzeit der HCV-Partikel von nur 2,7 Stunden und bezifferte den „HCV-Turnover" vor Behandlungsbeginn auf rund 10^{12} Virionen pro Tag. HCV-infizierte Zielzellen starben offenbar innerhalb von 1,7 bis 70 Tagen ab. Zudem erwies sich die Geschwindigkeit dieses Absterbens als umgekehrt proportional zur vor Therapiebeginn ermittelten HCV-RNA-Konzentration. Eine schelle Elimination infizierter Zellen war positiv mit dem Therapieerfolg nach drei Monaten korreliert. Dies legt nahe, daß sich das Ansprechen einer chronischen HCV-Infektion auf eine Interferonbehandlung aus dem raschen initialen Abfall der HCV-RNA-Konzentration voraussagen läßt, was entsprechende klinische Studien in der Zwischenzeit auch zu belegen scheinen [2].

Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS (1998) **Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-a-therapy.** Science 282: 103–107

Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, Prummer O, Herrmann G, Roth WK (1998) **Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa.** Hepatology 27: 1149–1156

♦ Geringe Rate an Krankheitsmanifestationen bei positiver Borrelienserologie

Während einerseits die serologischen Kriterien zur Diagnose einer Borrelieninfektion unzuverlässig sind, ist auf der anderen Seite die Rate klinischer Manifestationen einer Lyme-Borreliose bei serologisch gesicherter Infektion gering. Dies erschwert natürlich eine rationale Einschätzung der realen Bedeutung dieser Infektion erheblich.

In einer schweizerischen Studie wurden 305 Personen, bei denen im Rahmen einer 1986 durchgeführten Untersuchung eine Borrelia-burgdorferi-Infektion diagnostiziert worden war, nach sechs bis sieben Jahren nachuntersucht [1]. Von den 305 serologisch in einem EIA positiv getesteten Personen hatten lediglich 15 die klinische Symptomatik einer gesicherten oder wahrscheinlichen Lyme-Borreliose entwickelt (zwölfmal Erythema migrans, dreimal Arthritis). Insgesamt hatten 66 Personen eine Symptomatik an der Haut, den Gelenken oder des Nervensystems angegeben. In 43 Fällen wurde jedoch vom behandelnden Arzt und/oder den Studienärzten kein Zusammenhang zwischen der angegebenen Symptomatik und der serologisch gesicherten Borrelien-Infektion gesehen). Aber selbst wenn die Lyme-Borreliose-Falldefinition zu restriktiv gewesen sein sollte bleibt die Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl der serologisch positiven Personen über einen Zeitraum von sechs bis sieben Jahren keine klinische Symptomatik entwickelte.

Auch eine Untersuchung in Nordspanien gelangte zu ähnlichen Ergebnissen [2]. Von 302 Untersuchten wiesen 106 eine wie auch immer definierte serologische Reaktivität auf, 196 keine. Die CDC-Kriterien für eine Diagnose einer Borrelieninfektion erfüllten von den 106 Personen nur 44. Durch eine Befragung, die den Zeitraum der vorangegangenen fünf Jahre umfaßte, wurde nach Symptomen an der Haut, an Gelenken oder des Nervensystems gefragt, die durch eine Borrelieninfektion hätten verursacht sein können. Klinische Symptome wurden von 53 der 106 serologisch reaktiven und 44 der 196 nicht reaktiven Personen angegeben. Die in dieser Studie gewählte Falldefinition für eine Lyme-Borreliose traf nur auf elf (serologisch reaktive) Personen zu. Beide Studien zeigen, daß die bisherigen Verfahrensweisen/Stufenprogramme und angewendeten Methoden der Serologie zur Identifikation von Erkrankungsfällen unzuverlässig sind. Dies kann entweder darauf zurückzuführen sein, daß die Borrelieninfektion oftmals asymptomatisch verläuft oder daß ein Teil der serologisch entdeckten Infektionen durch – von einigen Autoren postulierte – apathogene Spezies von Borrelia burgdorferi erfolgt.

Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E et al. (1998) **Longterm survey (7 years) in a population at risk für Lyme borreliosis: What happens to the seropositive individials?** Eur J Epid 14: 117–123

Arteage F, Golightly MG, Perez AG, Barral M, Anda P, Garcia-Monco JC (1998) **Disparity between serological reactivity to Borrelia burgdorferi and evidence of pats disease in a high risk group.** Clin Inf Dis 27: 1210–1213

♦ Neue Medikamente gegen Influenza

Das Medienspektakel um die Influenza-Welle in England im Januar dieses Jahres, die in Deutschland einen Ansturm auf Arztpraxen und Apotheken und eine ungewöhnlich hohe Nachfrage nach Impfstoffen verursachte, hat wieder einmal vor Augen geführt, daß im Falle einer wirklich gefährlichen Influenza-Epidemie die medizinischen Vorbeuge- und Behandlungsmöglichkeiten begrenzt wären.

Hoffnung auf besser verträgliche und wirksamere medikamentöse Therapien werden u.a. durch derzeit in klinischer Prüfung befindliche Neuraminidase-Inhibitoren geweckt. Zur kausalen antiviralen Therapie von Influenza-Infektionen standen bislang nur Amantadin und Rimantadin zur Verfügung, die zum einen nur gegen Influenza-A-Viren wirksam sind, zum anderen, vor allem bei Influenza-Risikogruppen, mit dem Risiko unangenehmer Nebenwirkungen behaftet sind (Nierenfunktionsstörungen, zentralnervöse Störungen). Einer der neuen Neuraminidase-Hemmer ist die Substanz Zanamivir, die als Dosieraerosol inhaliert bzw. intranasal direkt auf die Schleimhäute appliziert wird. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 455 Teilnehmern ergab eine gute Verträglichkeit der Substanz und belegt, daß Zanamivir im Vergleich zu Plazebo die klinische Symptomatik im Durchschnitt um 1,5 bis 2,5 Tage verkürzt und die Zahl ernsthafter klinischer Komplikationen verringert [1]. Allerdings wurden die im Rahmen von Influenza-Epidemien rekrutierten Patienten verhältnismäßig frühzeitig behandelt, d.h. innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten erster klinischer Symptome. Auch gehörte die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer (80 bis 85%) keiner besonderen Influenza-Risikogruppe an (wie z.B. ältere Menschen, im-

munsupprimierte Patienten und Patienten mit anderen Grunderkrankungen). Um Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zanamivir bei Influenza-Hochrisikopatienten und unter Alltagsbedingungen (d.h. in der Regel bei späterem Behandlungsbeginn) machen zu können, sind also weitere Untersuchungen erforderlich.

Ein Fallbericht belegt derweil bereits, daß auch gegen die neue Gruppe der Neuraminidase-Hemmer eine virale Resistenzentwicklung erfolgen kann [2]. Ein 18 Monate altes, immungeschwächtes Mädchen erkrankte nach einer Knochenmarkstransplantation an einer Influenza-B-Infektion. Sie wurde zunächst ohne großen Erfolg mit Ribavirin-Aerosol therapiert. Sechs Tage nach der Influenza-Diagnose begann die Behandlung mit Zanamivir, die über einen Zeitraum von zwei Wochen erfolgte, ohne daß sich die Symptomatik wesentlich verbesserte. Zwei Tage nach Absetzen von Zanamivir verstarb das Kind an Atemversagen. Wie kontinuierlich im Krankheitsverlauf vorgenommene Rachenabstriche zeigten, war durch die medikamentöse Behandlung die Virusvermehrung zu keinem Zeitpunkt vollständig unterdrückt worden. Ein Vergleich früher und später Virusisolate auf Medikamentenempfindlichkeit zeigte das Auftauchen einer ersten Mutation am achten und einer weiteren am zwölften Behandlungstag, die zusammen zu einem tausendfachen Wirksamkeitsverlust von Zanamivir führten. Die Mutationen hatten eine verminderte Abhängigkeit des Virus von einer funktionsfähigen Neuraminidase zur Folge, da sie zunächst die Affinität des viralen Hämagglutinins zum Zellrezeptor verringerten und dann die Neuraminidase-Aktivität deutlich reduzierten.

Silagy CA et al. (1998)
Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A und B virus infections.
Lancet 352: 1877–1881

Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG (1998)
Evidence for Zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. JID 178: 1257–1262

♦ Guillain-Barré-Syndrom als Impfnebenwirkung?

Das Guillain-Barré-Syndrom, charakterisiert durch Reflexverlust und symmetrische Paralyse als Folge einer Immunreaktion gegen peripheres Nervengewebe, kann u.a. nach Infektionen und Impfungen auftreten. In den meisten Fällen ist die Symptomatik vorübergehend und reversibel.

Im Zusammenhang mit dem Einsatz eines Impfstoffes gegen Schweineinfluenza bei Menschen in den USA in der zweiten Hälfte der siebziger Jahre war seinerzeit ein erhöhtes Risiko aufgefallen, an einem Guillain-Barré-Syndrom zu erkranken. In den Folgejahren wurden weitere Untersuchungen zum Guillain-Barré-Risiko nach Influenza-Impfungen durchgeführt, die kein oder höchstens ein minimal erhöhtes Risiko für diese Nebenwirkung bei Einsatz humaner Influenza-Virus-Varianten für die Impfung ergaben. Die neueste Publikation einer entsprechenden Untersuchung berichtet über eine Analyse von Guillain-Barré-Syndromen, die im Verlauf der Influenza-Impfsaison 1992/93 und 1993/94 auftraten. Als impfassoziiert wurden alle Fälle gewertet, die innerhalb von sechs Wochen nach einer Influenza-Impfung diagnostiziert wurden. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Jahren, was die Höhe eines möglicherweise impfassoziierten Risikos anging. Das relative Risiko für Influenza-Impflinge, an einem Guillain-Barré-Syndrom zu erkranken, war gegenüber Nichtgeimpften minimal erhöht (RR 1,7, 95%, Konfidenz-Intervall 1,0–2,8), d.h. pro einer Million geimpfter Personen trat etwas mehr als ein zusätzlicher Guillain-Barré-Fall auf.

Außer nach Influenza-Impfungen sind auch nach Tetanus-, BCG-, Tollwut-, Pocken-, Mumps-, Röteln-, Polio- und Hepatitis-B-Impfungen sporadisch Guillain-Barré-Syndrome aufgetreten. Häufigste bekannte Ursache des Syndroms ist aber eine vorangegangene *Campylobacter jejuni*-Infektion (in etwa 30% aller Fälle). Es wird vermutet, daß es sich bei der Immunreaktion gegen Nervengewebe um ein „molekulares Mimikry" handelt, die auf einer Ähnlichkeit zwischen Antigenen des körpereigenen Nervengewebes und Antigenen der Krankheitserreger bzw. der Impfstoffe beruht. Offensichtlich bedarf es aber noch einer zusätzlichen genetischen Disposition. Falls diese Vermutung zutrifft, hätten genetisch prädisponierte Patienten sowohl nach einer Impfung wie auch nach einer normalen Infektion mit dem entsprechenden Erreger ein Risiko, an einem Guillain-Barré-Syndrom zu erkranken.

Laksy T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash, D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT (1998)
The Guillain-Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. New England Journal of Medicine 339; 1797: 1845–1846

♦ Seronegative aber persistierende minimal produktive Immundefizienz-Virus-Infektionen bei Rhesusaffen und Menschen

Üblicherweise stellt man sich eine Infektion nach dem „alles oder nichts"-Prinzip vor – entweder sie findet statt und ist dann durch Erreger- und/oder Antikörpernachweis feststellbar, oder sie findet nicht statt, was in der Regel bedeutet, daß weder der Erreger noch eine erregerspezifische Immunantwort nachweisbar sind. Vor allem im Rahmen von Impfstudien in SIV-Affenmodellen, aber auch aus Studien bei HIV-exponierten, nach konventionellen Kriterien nicht infizierten Personen, wurden jedoch wiederholt Zustände beschrieben, die in ein solches Schwarz-Weiß-Raster nicht hineinpassen.

In einigen Fällen wird im SIV-Affenmodell eine transiente Viruproduktion beobachtet, die jedoch nach kurzer Zeit spontan wieder sistiert. Mit den üblichen Methoden lassen sich keine Antikörper nachweisen und alle Versuche, nach der kurzen virämischen Phase Virus erneut aus dem Blut zu isolieren, scheitern. Nach den konventionellen Kriterien würde man solche Affen daher als nicht infiziert klassifizieren. Bei HIV-exponierten, aber virologisch und serologisch HIV-negativen

Personen können z.T. spezifisch auf HIV-Proteine ansprechende T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen nachgewiesen werden. Bei weiblichen Personen gelingt zum Teil auch ein Nachweis von HIV-spezifischem IgA in Vaginal-Spülflüssigkeit [1]. Diese Immunreaktivität wird von einigen Wissenschaftlern als Teil einer HIV-protektiven Immunität interpretiert.

Theoretische Erklärungsmöglichkeiten

Es gibt für die beobachteten Phänomene mehrere theoretische Erklärungsmöglichkeiten:

- Es handelt sich um abortive Infektionen, die durch eine zelluläre Immunantwort wieder eliminiert werden konnten.
- Die Versuchstiere bzw. betroffenen Personen weisen eine u.U. genetisch bedingte Resistenz gegenüber der zur Infektion verwendeten SIV-Variante bzw. der HIV-Variante, mit der sie konfrontiert waren auf, die eine persistierende Infektion verhinderte.
- Das sich in den Versuchstieren replizierende Virus stellte eine abgeschwächte Virusvariante dar.

An einem kalifornischen Primatenzentrum wurden systematische Untersuchungen zur Aufhellung der Vorgänge im SIV-Affenmodell durchgeführt [2]. Durch sehr niedrig-titrige, intravaginal inokulierte Infektionsdosen gelang es, eine transiente Virämie ohne anschließende Serokonversion bei 31 von 53 Versuchstieren zu erzeugen. 30 der 31 Affen waren nach der anfänglichen kurzen virämischen Phase über den gesamten verbleibenden Beobachtungszeitraum nach allen konventionellen virologischen (PCR-Untersuchung von Blutproben) und serologischen (Antikörpernachweis in Elisa und Western-Blot) Kriterien nicht infiziert. Die einzige Ausnahme stellte ein Versuchstier dar, welches nach einem Jahr, in dem keine Anzeichen für eine Infektion nachweisbar waren, spontan erneut eine Virämie entwickelte, serokonvertierte und innerhalb der folgenden anderthalb Jahren ein AIDS-Krankheitsbild entwickelte. Neben den konventionellen Untersuchungen zum Nachweis einer Infektion (PCR, Antikörpernachweis) wurden die 31 transient virämischen Versuchstiere mit einer Reihe weiterer Methoden mit folgenden Ergebnissen untersucht:

- Mit einem ultrasensitiven Western-Blot-Verfahren wurde bei fünf der 31 Versuchstiere eine schwache Antikörperantwort gegen einzelne SIV-Proteine im Serum nachgewiesen.
- Die Vaginalspülflüssigkeit von zehn Versuchstieren wurde mit einem sehr empfindlichen Elisa-System auf IgG und IgA-Antikörper gegen SIV untersucht – ohne positives Ergebnis.
- T-Helfer-Lymphozyten der Versuchstiere wurden auf eine lympho-proliferative Reaktion nach Exposition gegenüber SIV-Gag- und Envelope-Proteinen getestet; bei 20 von 26 getesteten Versuchstieren war eine proliferative Antwort auf Gag- und/oder env-Proteine meßbar. Die für die Untersuchung verwendeten Lymphozyten wurden entweder aus Blut oder lymphatischen Geweben isoliert.
- Bei drei von fünf Versuchstieren konnte eine SIV-spezifische zytotoxische T-Zellaktivität entdeckt werden.
- Zehn Versuchstiere wurden eingeschläfert und lymphatisches Gewebe sowie Genitalschleimhäute einer gründlichen Untersuchung unterzogen. Eine Anzucht von infektiösem Virus gelang in keinem Fall, aber bei allen zehn war provirale DNA im lymphatischen Gewebe nachweisbar, in einigen Fällen auch virale RNA.

Die Untersuchungsergebnisse legen am ehesten den Schluß nahe, daß das untersuchte Phänomen der seronegativen transienten Virämie im SIV-Affenmodell auf einer latent oder minimal-produktiven, aber persistierenden Infektion beruht. Einer der beobachteten Verläufe läßt es darüber hinaus als möglich erscheinen, daß es aus diesem Zustand heraus zu einer spontanen Aktivierung mit anschließendem „normalen" Krankheitsverlauf kommen kann.

Inwiefern diese Befunde im SIV-Affenmodell auf den Menschen übertragbar sind, bzw. ob es sich bei den beobachteten Phänomenen um verschiedene Facetten eines Phänomens oder mehrere unterschiedliche Phänomene handelt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Über latente HIV-Infektionen bei exponierten seronegativen Personen berichteten vor kurzem Zhu et al. erstmals auf der 6. Retroviruskonferenz in Chicago [3]. Die Wissenschaftler aus Seattle identifizierten und verfolgten prospektiv seit 1996 bisher 37 Personen, bei denen HIV-Gensequenzen aus dem env-, gag- und pol-Bereich wiederholt in ruhenden CD4-Lymphozyten nachweisbar waren. Die Ergebnisse konnten in unterschiedlichen Labors nachvollzogen werden. Alle Personen wiesen ein Expositionsrisiko durch ungeschützte Sexualkontakte mit HIV-infizierten Partnern auf. Bei den identifizierten Gensequenzen ließ sich im Zeitverlauf keine oder nur eine minimale Entwicklung erkennen, was auf eine echte Latenz oder eine minimale Replikation hinweist. Dies ist der erste wissenschaftlich einigermaßen gesicherte Nachweis einer latenten HIV-Infektion ohne anschließende Serokonversion beim Menschen. Bei ähnlichen früheren Berichten waren Laborkontaminationen oder Fehlbestimmungen mit deutlich geringerer Wahrscheinlichkeit auszuschließen als bei dem jetzt vorliegenden Bericht. Den Beobachtungen im SIV-Modell vergleichbare transiente HIV-Virämien beim Menschen ohne anschließende Serokonversion sind bislang nicht eindeutig belegt. Lymphoproliferative und zytotoxische Immunreaktionen auf HIV-Proteine lassen sich bei einem Teil HIV-exponierter, aber serologisch und virologisch negativer Personen nachweisen. Histologische Untersuchungen von Lymphknoten solcher Personen wurden bislang nicht durchgeführt. In bei Autopsien gewonnenen Gewebeproben HIV-exponierter, aber seronegativer Personen wird vereinzelt der Nachweis von HIV-DNA beschrieben, wobei man aber mit der Möglichkeit von Kontaminationen im Untersuchungslabor (falsch positiver Nachweis) oder einer HIV-Exposition erst kurz vor dem Tod (seronegative Windowperiode) rechnen muß. In Einzelfällen beschriebene, überlange Zeiträume zwischen Exposition und Serokonversion bzw. Serokonversionen ohne zeitlich

damit korrelierte relevante Expositionen könnten theoretisch auf das im SIV-Affenmodell beschriebene Phänomen zurückführbar sein, aber das ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Spekulation.

Epidemiologisch oder diagnostisch erscheint die Bedeutung der Existenz eines derartigen Phänomens beim Menschen eher gering. Infektiosität im Blut läßt sich in „okkult" infizierten Versuchstieren nicht nachweisen, d.h. eine Übertragung von HIV durch „okkult" infizierte Personen entweder durch Blut oder über Geschlechtsverkehr wäre unwahrscheinlich. Ein potentielles Risiko bestünde lediglich darin, daß es bei einer negativ getesteten,„okkult" infizierten Person zu einer spontanen Reaktivierung kommt, d.h. zu einer scheinbar frischen Infektion ohne erkennbare vorangegangene Exposition. Falls ein solches Phänomen beim Menschen existieren sollte, dürfte es sich um ein eher seltenes Ereignis handeln.

Kaul R, Trabattoni D, Bwayo JJ, Arienti D, Zagliani A, Mwangi FM, Kariuki C, Ngugi EN, MacDonald KS, Ball TB, Clerici M, Plummer FA (1999) **HIV-1-specific mucosal IgA in a cohort of HIV-1-resistant Kenyan sex workers.** AIDS 13: 23–29

McChesney MB, Collins JR, Lu D, Lu X, Torten J, Ashley RL, Cloyd MW, Miller CJ (1998) **Occult systemic infection and persistent simian immunodefiviency virs (SIV)-specific CD4$^+$ -T-cell proliferative responses in rhesus macaques that were transiently viremic after intravaginal inoculation of SIV.** J Vir 72: 10029–10035

Zhu T, Corey L, Akridge R, Change Y, Feng F, Kim J, Alef C, McElroy A, Mullins J, McElrath J (1999) **Evidence for HIV-1 latent infection in exposed seronegative individuals.** 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999, Abstr.8

♦ Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung von HIV in Entwicklungsländern

Die südafrikanische Gesundheitsministerin hat entschieden, daß ein geplantes nationales Programm für die Bereitstellung von AZT für eine Kurzzeittherapie HIV-infizierter Schwangerer zur Verringerung der Mutter-Kind-Übertragung nicht implementiert werden soll. Durch eine vierwöchige AZT-Therapie vor der Entbindung konnte in einer thailändischen Studie die Mutter-Kind-Übertragungsrate halbiert werden. AZT-Hersteller GlaxoWellcome hatte sich danach bereiterklärt, Entwicklungsländern wie Südafrika das Medikament zu einem reduzierten Preis zur Verfügung zu stellen. Die Medikamentenkosten zur Behandlung einer Schwangeren hätten mit dem Preisnachlaß bei 60 $ gelegen. In der südafrikanischen Presse und bei Wissenschaftlern in aller Welt stieß die Entscheidung der Gesundheitsministerin auf Unverständnis. Südafrika verfügt im Vergleich zu den übrigen Staaten Schwarzafrikas über eine verhältnismäßig gute medizinische Infrastruktur und gehört auch ökonomisch zu den stärkeren Ländern. Die HIV-Epidemie breitete sich in den letzten Jahren vor allem unter der schwarzen Bevölkerung Südafrikas mit rasender Geschwindigkeit aus. In den am stärksten betroffenen Regionen sind bereits mehr als 20% der Schwangeren mit HIV infiziert. Selbst die südafrikanische Regierung rechnet mit einem Anstieg der Kindersterblichkeit um 20% auf Grund von AIDS bis zum Jahre 2001.

Trotz der Ablehnung eines landesweiten Programms haben die einzelnen Provinzen in Südafrika weiterhin die Möglichkeit, auf Provinzebene entsprechende Programme und Pilotstudien zu initiieren. In der westlichen Kapprovinz hat ein solches Pilotprogramm bereits begonnen. Alle Erwartungen übertreffend zeigten sich in den beteiligten Kliniken 98% der Schwangeren zu einem HIV-Test bereit und daran interessiert, im Falle einer Infektion eine AZT-Behandlung zu erhalten.

♦ Langzeittrends bei der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten in den USA

Eine Analyse der Bedeutung von Infektionskrankheiten für die Entwicklung der Mortalitätsraten in den USA im Laufe dieses Jahrhunderts zeigt zwar eine langfristig deutlich rückläufige Rolle von Infektionskrankheiten als Todesursachen, der langfristige Trend wird aber immer wieder durch kurzfristige Schwankungen unterbrochen und zeitweise umgekehrt (Abb. 1). Im Jahre 1900 starben in den USA noch 797 von 100 000 Einwohnern pro Jahr an Infektionskrankheiten. Diese Rate fiel in der ersten Hälfte des Jahrhunderts bis 1952 auf ein

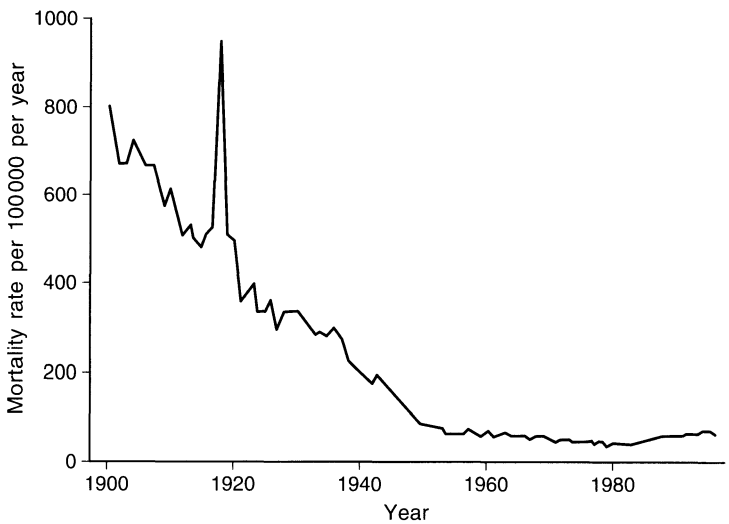


Abb. 1 ▶ **Mortalitätsrate pro 100 000 Einwohner/Jahr an Infektionskrankheiten in den USA im Verlauf des 20. Jahrhunderts**

Zehntel, d.h. 75 Todesfälle pro 100 000 Einwohner. In den folgenden drei Jahrzehnten bis 1980 war der weitere Rückgang deutlich langsamer und erreichte mit 36 Todesfällen pro 100 000 Einwohner im Jahre 1980 seinen Jahrhunderttiefststand. Der von 1980 bis 1995 beobachtete Wiederanstieg der Infektionssterblichkeit auf 63 infektionsbedingte Todesfälle pro 100 000 Einwohner ist in erster Linie auf das Auftauchen von AIDS zurückzuführen. Die ins Auge stechendste Abweichung vom Langzeittrend und gleichzeitig der Spitzenwert der Infektionssterblichkeit in diesem Jahrhundert in den USA wurde durch die Influenza-Pandemie des Jahres 1918 verursacht. In jenem Jahr starben fast 950 von 100 000 Einwohnern an einer Infektionskrankheit. Die geringeren Schwankungen von Jahr zu Jahr gehen in erster Linie auf das Konto der jüngsten und der ältesten Altersgruppen. In der ersten Hälfte des Jahrhunderts verbergen sich dahinter hauptsächlich die periodisch in Abständen von zwei bis fünf Jahren wiederkehrenden Masern-, Pertussis-, Diphterie- und Influenza-Epidemien, in der zweiten Jahrhunderthälfte reflektieren diese Schwankungen im wesentlichen den großen Einfluß von Pneumonien und der Influenza in diesen Altersgruppen.

Der rückläufige Langzeittrend von 1900 bis 1980 läßt sich bei näherer Betrachtung in drei unterschiedliche Phasen unterteilen: in der Periode 1900 bis 1937 sowie in der Periode 1953 bis 1980 ging die Sterblichkeit an Infektionen um durchschnittlich 2,3 bis 2,8% pro Jahr zurück. Deutlich ausgeprägter mit durchschnittlich 8,2% pro Jahr war der Rückgang in den dazwischen liegenden 15 Jahren von 1938 bis 1953. In diesen fünfzehn Jahren ging vor allem die Sterblichkeit an Pneumonien, Influenza und Tuberkulose zurück. In den USA fällt die Einführung von Sulfonamiden (1935), Penicillin (1941), Streptomycin (1943) und weiterer Tuberkulostatika (1944 und 1952) in diesen Zeitraum.

Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW (1999)
Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century.
JAMA 281: 61–66

♦ Hepatitis B-Inzidenzschätzungen für die USA auf Basis nationaler Gesundheitssurvey-Daten

Abschätzungen der Zahl der Neuinfektionen mit Hepatitis B sind aus mehreren Gründen schwierig. Zum einen wird in den meisten Ländern selbst bei Bestehen einer Meldepflicht eine Erkrankung häufig nicht gemeldet, zum anderen verläuft ein erheblicher Teil der Infektionen (altersabhängig ca. 30% bis 90%) symptomarm oder symptomlos und wird, wenn überhaupt, nur zufällig entdeckt. Seren, die im Rahmen nationaler Gesundheitssurveys in den USA in den Jahren 1976 bis 1980 sowie 1988 bis 1994 gesammelt worden waren, wurden auf serologische Marker für eine frühere HBV-Infektion untersucht. Die gemessene HBV-Prävalenz wurde als Ausgangspunkt für eine Abschätzung altersspezifischer HBV-Inzidenzraten benutzt. Die Prävalenz von HBV-Markern lag in der weißen Bevölkerungsmehrheit bei 3,6% bzw. 3,1%, bei Afroamerikanern deutlich höher, nämlich bei 13,7% bzw. 11,9%. Die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsperioden waren statistisch nicht signifikant. Auf Grundlage dieser Daten wird die Zahl der jährlichen HBV-Neuinfektionen in den USA auf zwischen 240 000 und 400 000 geschätzt, mit deutlich unterschiedlichen Infektionsraten in den verschiedenen ethnischen Gruppen. Trotz Verfügbarkeit eines wirksamen Hepatitis-B-Impfstoffes während des zweiten Untersuchungszeitraumes hatte die bis dahin gültige Strategie der Impfung von Risikogruppen nicht zu einem meßbaren Rückgang der HBV-Inzidenz geführt.

Coleman PJ, McQuillan GM, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS (1998)
Incidence of Hepatitis B Virus infection in the United States, 1976–1994: estimates from the national health and nutrition examination surveys. JID 178: 954–959

Dr. R.S. Roß
Institut für Virologie,
Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C,
Universitätsklinikum Essen,
Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Buchbesprechung

Hrsg.: K. Hurrelmann
Gesundheitswissenschaften

202 S., 19 Abb., 2 Tab., Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer, 1999. (ISBN 3-540-64989-1), DM 98,-

In dem von Hurrelmann als Auftakt einer neuen Reihe des Springer-Verlages herausgegebenen Buch „Gesundheitswissenschaften„ wird versucht, eine Definition und eine Standortbestimmung dieses Wissenschaftszweiges zu geben. Ausgehend von den drei klassischen Zugängen, dem medizinisch-epidemiologischen, dem sozialwissenschaftlichen und dem wirtschaftswissenschaftlichen werden sowohl die Arbeitsschritte gesundheitswissenschaftlicher Forschung als auch deren Anwendungsbezug erläutert: Aufbauend auf bevölkerungsbezogene Erhebungen, die eine Analyse des Gesundheitszustands der Bevölkerung ermöglichen, wird der Bedarf an Versorgungsleistungen abgeleitet und damit die Verbindung zum modernen Gesundheitsmanagement hergestellt.

Das Ausbildungsspektrum der Autoren, die Fachleute in Medizin und Epidemiologie, Psychologie und Soziologie, Wirtschafts- und Organisationswissenschaften sind, macht die Interdisziplinarität des Arbeitsgebietes „Gesundheitswissenschaften„ deutlich. Gleichzeitig offenbart sich eine gewisse Heterogenität, über die auch solche Charakterisierungen wie etwa „Die zentralen Arbeitsfelder der Gesundheitswissenschaften lassen sich als Gesundheitsforschung und Gesundheitssystemforschung bezeichnen.„ nicht hinweghelfen. Die in einem Serviceteil am Ende des Buches zusammengestellten gesundheitswissenschaftlichen Studienangebote in Deutschland, zu denen auch solche Studienrichtungen wie Medizinische Informatik„„Prävention und Rehabilitation„„„Sport und Gesundheit„ gehören, machen deutlich, wie groß der potentielle Interessentenkreis für ein solches Buch „Gesundheitswissenschaften„ sein dürfte.

Bärbel Bellach (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 350–353 © Springer-Verlag 1999

W. Lange • Berlin

100 Jahre Virologie

Vom 25. bis zum 27.6.1998 fand unter diesem Titel im Auditorium maximum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald ein internationales Symposium statt, an dem ca. 200 Wissenschaftler teilnahmen. Die Veranstaltung wurde gemeinsam vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald und der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems, veranstaltet. Es ist kein Zufall, daß dieses Jubiläum gerade hier und von diesen beiden Instituten begangen wurde.

Vor hundert Jahren ...

Vor hundert Jahren, im Jahre 1898, veröffentlichten Friedrich Loeffler und Paul Frosch im Centralblatt für Bakteriologie, I. Abt. Originale, den Beitrag „Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche beim Institut für Infektionskrankheiten in Berlin". Sie beschrieben darin ihre Experimente zur Übertragung der Maul- und Klauenseuche (MKS) mit bakteriendicht filtrierten Inokula von erkrankten Tieren auf gesunde Rinder. Die Untersuchungen wurden im Rahmen der von der preußischen Regierung gegründeten Kommission zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche durchgeführt, deren Vorsitzender Friedrich Loeffler war. Die Autoren kamen in ihrem Bericht zu folgendem Schluß: „Es läßt sich deshalb die Annahme nicht von der Hand weisen, daß es sich bei den Wirkungen der Filtrate nicht um die Wirkungen eines gelösten Stoffes handelt, sondern um die Wirkung vermehrungsfähiger Erreger. Diese müßten dann freilich so klein sein, daß sie die Poren eines auch die kleinen Bakterien zurückhaltenden Filters zu passieren vermöchten. ... Wenn es sich durch die weiteren Untersuchungen der Kommission bestätigen sollte, daß die Filtratwirkungen, wie es den Anschein hat, in der That durch solche winzigsten Lebewesen bedingt sind, so liegt der Gedanke nahe, daß auch die Erreger zahlreicher anderer Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere, so der Pocken, der Kuhpocken, des Scharlachs, der Masern, des Flecktyphus, der Rinderpest u.s.f., welche bisher vergeblich gesucht worden sind, zur Gruppe dieser allerkleinsten Organismen gehören. Durch die Herstellung einer bakterienfreien Kuhpockenlymphe würde dann z.B. der Agitation gegen die Kuhpockenimpfung die Spitze abgebrochen werden können. ...".

„Mit Loeffler und Frosch begann 1898 die Ära der Virologie von Mensch und Tier."

Mit dieser Veröffentlichung bzw. den ihr zugrunde liegenden Experimenten begann die Ära der Virologie bei Menschen und Tieren, nachdem Iwanowski wenig vorher mit dem Tabakmosaikvirus das erste Pflanzenvirus beschrieben hatte.

Für Insider ist klar, daß es sich bei dem in der Arbeit erwähnten Institut für Infektionskrankheiten in Berlin um das Vorgängerinstitut des heutigen Robert Koch-Instituts handelte. Am Beginn der Erforschung von Viruskrankheiten der Tiere und des Menschen standen gemeinsam das Hygiene-Institut in Greifswald, die Insel Riems bei Greifswald mit der auf ihr befindlichen „Forschungsanstalt Insel Riems" sowie das Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. Alle drei waren durch die Person von Friedrich Loeffler verbunden. Es ist deshalb legitim, daß die mit ihrer Redaktion im Robert Koch-Institut in Berlin ansässige Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz dieses bemerkenswerten Jahrestages gedenkt.

Friedrich Loeffler – ein bedeutender Assistent Robert Kochs

So steht das als Ort des Symposiums gewählte schöne barocke Auditorium maximum dieser Universität im Norden

Prof. Dr. Werner Lange
Brentanostraße 26, D-12163 Berlin

Deutschlands nicht so sehr für das Institut für Medizinische Mikrobiologie der Greifswalder Universität und das Friedrich Loeffler-Institut auf der Insel Riems bei Greifswald, sondern für den in beiden Instituten tätigen Forscher Friedrich Loeffler. Zunächst war Friedrich Loeffler zusammen mit Georg Gaffky der erste und vermutlich bedeutendste Assistent von Robert Koch am Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. Nach seiner Habilitation im Jahre 1886 wurde er 1888 zum ersten Ordinarius für Hygiene und zum ersten Direktor des von ihm aufgebauten Instituts für Hygiene nach Greifswald berufen, wo er mehr als 20 Jahre lang arbeitete. Man kann das Greifswalder Hygiene-Institut daher als die eigentliche Wiege der neuen Arbeitsrichtung sehen, die der Erforschung der tier- und menschenpathogenen Virusarten gewidmet ist. Hier liegen die Wurzeln des heutigen Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Ernst Moritz Arndt-Universität, das sich immer noch an derselben Stelle befindet. Im Jahre 1897 wurde Loeffler vom preußischen Kultusministerium zum Leiter der am Institut für Infektionskrankheiten in Berlin angesiedelten Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche berufen. Die Geschichte der Virologie begann also eigentlich mit einem Erlaß des Kultus- und Landwirtschaftsministeriums Preußens über die Gründung einer Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Die MKS war damals eine gefürchtete Infektionskrankeit der Klauentiere, die besonders in den Rinderbeständen gewaltige Verluste verursachte und die Ernährung der Bevölkerung gefährdete.

Forschung auf der Insel Riems

Im Zuge der bahnbrechenden Arbeiten der Gruppe unter Loeffler kam es 1910 zur Errichtung der damals einmaligen Forschungsstätte auf der Insel Riems nahe bei Greifswald, die zunächst ausdrücklich für die weitere Erforschung und Bekämpfung der MKS vorgesehen war. Mit dem Riemser Institut entstand weltweit das erste Institut, das nur der Erforschung von Viruskrankheiten gewidmet war. Zusammen mit dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin, dem späteren Robert Koch-Institut, war das Riemser Institut die erste Forschungsstätte für medizinische Virologie auf der Welt. Folgerichtig wurde

„Das Riemser Institut war die erste Forschungsstätte für medizinische Virologie auf der Welt."

Deutschland während der folgenden Jahrzehnte Zentrum der Virusforschung. Später wurde das Spektrum der auf dem Riems bearbeiteten Themen über die MKS hinaus auf weitere bedeutende Viruskrankheiten der Tiere erweitert, wie die Tollwut, die Schweinepest, den Hoppegartener Husten oder die Bornasche Krankheit.

Zwischen dem Hygiene-Institut und dem Institut auf der Insel Riems stand quasi als Zwischenschritt ein Gehöft an der Gützkower Landstraße bei Greifswald, in dem Forschungsarbeiten zur MKS durchgeführt wurden. Der in der Bevölkerung aufgekommene Verdacht, daß durch die Arbeiten Loefflers und seines Mitarbeiters Paul Uhlenhuth im Greifswalder Hygiene-Institut und in dem Gehöft an der Gützkower Landstraße die MKS in die Tierbestände der Bauern eingeschleppt würde, führte nach ca. acht Jahren 1907 zur Einstellung der Arbeiten. Um ihre Fortführung zu sichern und weitere Übertragungsmöglichkeiten auszuschließen, suchte Loeffler eine Insel, die er mit der in der Nähe von Greifswald in der Ostsee gelegenen damaligen Bauern-Insel Riems fand. Sie wurde 1909 zunächst gepachtet und 1910 gekauft. Schon 1911–1914 wurde dort der Beweis erbracht, daß man Rinder mit einem Gemisch aus Lymphe und Serum gegen die MKS schützen kann. Gleichzeitig wurden Untersuchungen zur Ausscheidung des MKS-Virus in Aphthenlymphe, Blut und Milch sowie zur Inaktivierung des MKS-Virus in Milch durch Erhitzen und in Dung durch sachgerechtes Packen durchgeführt.

Als Gründungsdatum des Instituts auf der Insel Riems gilt der 10. Oktober 1910. Hier wirkte Loeffler bis zu seiner Berufung zum Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten Bundesgesundheitsblatt „Robert Koch" in Berlin im Jahre 1913, wo er Nachfolger Robert Kochs wurde. Er starb jedoch bereits im Jahre 1915 nach schwerer Krankheit. Mit dem Tod Loefflers erloschen zunächst die Forschungsarbeiten auf der Insel Riems bis zur Übernahme der Leitung durch Otto Waldmann.

Es ist hier nicht der Ort, auf die weitere Geschichte des von Loeffler gegründeten und später nach ihm benannten Instituts einzugehen, obwohl diese ausreichend Stoff für eine eingehende historische Betrachtung bieten würde. Erwähnt sei nur, daß das Riemser Institut nach der Wende Teil der in Tübingen ansässigen Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere wurde und ab April 1997 deren Hauptsitz ist.

Die erfolgreiche Arbeit des neuen Instituts gab, wie vorher auf dem Gebiet der Bakteriologie das Berliner Institut Robert Kochs, den Anstoß für die Entwicklung des neuen Fachgebietes sowohl im Inland als auch im Ausland. Ohne Übertreibung kann gesagt werden, daß die schnellen Fortschritte der Virologie den initialen Impulsen zu verdanken sind, die von den Arbeiten Loefflers und seiner Mannschaft und dem Riemser Institut ausgingen. Sicher sind ihm auch die Anstöße für die wichtigen Institutsgründungen in den dreißiger Jahren zu danken, vor allem für die Aufnahme virologischer Forschung durch die Institute der Kaiser Wilhelm

„Der Verknüpfung von Grundlagenforschung und anwendungsbezogener Forschung sind die schnellen Fortschritte bei der Erkennung und Bekämpfung von Viruskrankheiten der Tiere und der Menschen zu danken."

Gesellschaft in Berlin. An der frühen Führungsrolle deutscher Forschung ändert auch nicht, daß sich als Folge des zweiten Weltkriegs der Schwerpunkt der virologischen Forschung aus Deutschland auf andere Länder, vor allem die USA, verlagerte. In den Nachkriegsjahrzehnten kamen vor allem Grundlagenforschungen aus Tübingen, wo mit der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere und später dem

Max-Planck-Institut für Virologie wichtige Forschungsschwerpunkte entstanden, die ihrerseits befruchtend auf die Entwicklung der Virologie wirkten.

Es ging dabei jedoch nicht nur um die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Virologie. Der Verknüpfung von Grundlagenforschung und anwendungsbezogener Forschung sind die schnellen Fortschritte bei der Erkennung und Bekämpfung von Viruskrankheiten der Tiere und der Menschen zu danken.

Das Symposium in Greifswald 1998

Nun zu dem Symposium, das dem historischen Ereignis der Entdeckung des ersten animalen Virus gewidmet war.

Die Universität Greifswald

Zunächst einige Worte zum Veranstaltungsort: Die Universität Greifswald wurde 1456 gegründet. Ihr Hauptgebäude mit dem Auditorium maximum stammt aus den Jahren 1747 bis 1759 und wurde als spätbarocker Bau anstelle mehrerer Vorgängerbauten errichtet. Nach dem Ende des zweiten Weltkriegs konnte sie dank der kampflosen Übergabe der Stadt an die Rote Armee durch Rudolf Petershagen völlig unbeschädigt schon 1946 wieder ihre Tore öffnen. Heute, fast zehn Jahre nach dem Zusammenbruch der DDR, bietet Greifswald wieder das Flair einer kleinen, etwas behäbigen Universitätsstadt, die nicht nur durch den frischen Wind von der Ostsee, sondern auch durch das Engagement der Studenten Lebendigkeit und Frische erlangt. Das Auditorium maximum – oder heute etwas prosaischer die Aula – der Universität bot in seiner spätbarocken Gestaltung den intimen Rahmen für die kleine, aber feine Gruppe der Referenten und Zuhörer des Symposiums.

Man sieht ihm nicht an, daß hier auch schlimme Verfolgung in der Zeit der DDR ihren Platz und Ausdruck fand, so im Jahre 1955, als die medizinische Fakultät in eine Militärakademie umgewandelt werden sollte und sowohl Lehrkörper als auch Mitarbeiter und Studenten dagegen protestierten. Der Höhepunkt war eine Vollversammlung der Gegner der Umwandlung im Auditorium maximum, die zunächst ungestört von den roten Machhabern durchgeführt werden konnte. Man wollte damals im Interesse eines ungestörten Ablaufs der Feierlichkeiten zum 500. Jahrestag der Gründung der Universität kein Aufsehen. Niemand unter den Protestierenden hatte bemerkt, daß Staatssicherheitsdienst und Polizei während der Versammlung die Zugänge abgeriegelt hatten und die Teilnehmer nach Schluß der Veranstaltung gefangennahmen und abtransportierten. Die „Rädelsführer" des Widerstands, darunter auch mehrere Studenten, wurden zu langjährigen Gefängnisstrafen verurteilt. Ebenso unvergeßlich ist dem Berichterstatter ein Tribunal über eine Handvoll aufmüpfiger Studenten, die sich im Frühjahr 1953 geweigert hatten, nach Stalins Tod vor dessen Bild mit der geschulterten Waffe Ehrenwache zu stehen. Strafrelegationen und Diffamierungen waren die Folge.

Zu den Vorträgen

Das Programm des Symposiums sah Vorträge aus verschiedenen Gebieten der klassischen und modernen Virusforschung, zur Geschichte der Anfänge der Virologie, zu ihrer Entwicklung in der Nach-Loeffler-Aera bis zur Gegenwart und zu zukünftigen Entwicklungen vor. Wie der heutige Präsident der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Prof. Dr. Thomas C. Mettenleiter in seinem Grußwort betonte, sollten die Beiträge zeigen, „daß Viren immer noch faszinierende Studienobjekte darstellen, und daß die Virologie einen prominenten Platz in der Wissenschaft ... einnehmen wird".

Erste Schritte bei der Entdeckung animaler Viren

In seinem einleitenden Referat beschrieb der Medizinhistoriker Heinz-Peter Schmiedebach die unterschiedlichen Ansätze für die ersten Schritte zur Entdeckung des ersten animalen Virus. Auf der einen Seite stand das Interesse der Preußischen Regierung an einer wirksamen Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche, die damals noch eine wichtige Gefährdung der Ernährung der Bevölkerung darstellte, auf der anderen Seite das Forscherinteresse Loefflers, der als Schüler Robert Kochs und in dessen Tradition stehend bisher ätiologisch ungeklärte Infektionskrankheiten aufklären wollte. Auf dem Weg zur Entdeckung des MKS-Virus mußte er zur Kenntnis nehmen, daß die von Robert Koch übernommenen klassischen Techniken der Bakteriologie nutzlos waren. Neue Verfahren mußten entwickelt werden, um das neuartige unbekannte Agens zu identifizieren. Doch trotz aller neu eingeführter Verfahren, die ihm erlaubten, das Agens näher zu charakterisieren, gelang es ihm nicht, den Erreger sichtbar zu machen. Obwohl er den Begriff „Virus" für das neue Agens benutzte, initiierte er keine Diskussion über dessen Natur, sondern konzentrierte sich auf die Eigenschaften, die eine effektive Bekämpfung der MKS erlaubten. Damit trug er den Motiven der Regierung zur Förderung seiner Forschung Rechnung. Dennoch waren seine Arbeiten von einem eigenartigen Widerspruch zwischen den externen, politisch motivierten Zielen und den internen experimentellen Techniken geprägt.

Die Insel Riems von der Ära Loeffler bis heute

Wolfgang Wittmann berichtete in seinem von Thomas Mettenleiter in Vertretung vorgetragenen Referat „The Legacy of Friedrich Loeffler – The Institute in the Isle of Riems" über die Geschichte des Riemser Instituts von Friedrich Loeffler bis heute. Nach dem Tode Loefflers wurde Waldmann die entscheidende Persönlichkeit für die Fortsetzung der Forschungsarbeiten. Sein Name ist daher wie der Loefflers untrennbar mit dem Riems verbunden. Das Ende des zweiten Weltkriegs unterbrach für kurze Zeit die Forschungsarbeiten des Instituts, deren Charakteristikum die enge Kooperation von Grundlagenforschung und angewandter Forschung war. Die sowjetischen Truppen entfernten praktisch die gesamte Einrichtung. Dennoch konnte das Institut schon 1946 mit Ein-

richtungen aus dem Untersuchungsamt in Stettin weiterarbeiten. Unter der sowjetischen Administration fand Waldmann keine weitere Basis für eine sinnvolle Arbeit. Er verließ im April 1946 den Riems und wanderte nach Argentinien aus. Im November 1946 wurde Heinz Röhrer zum Leiter des Instituts berufen. Es gelang ihm, die Grundlagen für die Weiterführung der erfolgreichen Arbeit des Instituts zu schaffen. Weiterhin wurden wichtige Forschungsbeiträge geleistet, erwähnt werden soll nur die Entwicklung der MKS-Konzentratvakzine durch Gottfried Pyl, dessen etwas verkommener Grabstein wie der Röhrers auf dem kleinen Friedhof in dem Dorf Gristow nahe der Zufahrt zum Riems zu finden ist.

Mit dem Ausscheiden Röhrers aus Altersgründen kommt es zu einer Umorientierung. Die SED gewinnt stärkeren Einfluß auf die Leitungsentscheidungen. Praktisch orientierte Arbeiten unter Vernachlässigung der Grundlagenforschung sorgen für einen deutlichen Niveauverlust, der seinen Höhepunkt in den achtziger Jahren findet, als das Institut zu einem „VEB Friedrich-Loeffler-Institut" umgewandelt und zu einem Bestandteil des „VEB Kombinat Veterinärimpfstoffe Dessau" degradiert wurde.

Erst nach der Wende konnten unter Günter Thalmann wieder neue Forschungsstrukturen geschaffen werden. Entsprechend wurde das Institut 1991 durch den Wissenschaftsrat mit positivem Ergebnis evaluiert. Damit konnte der Fortbestand des Instituts gesichert werden. Mit Beginn des Jahres 1992 wurde das Institut Teil der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, die ihren Hauptsitz in Tübingen hatte. 1996 wurde Thomas Mettenleiter zum Präsidenten der Bundesforschungsanstalt berufen, und im September 1997 wurde der Riems zu ihrem Hauptsitz gewählt. Damit ist glücklicherweise der Fortbestand des traditionsreichen Instituts gesichert.

In weiteren Beiträgen referierten Rudolf Rott über den Beitrag deutscher Virologen in der Ära nach Loeffler und Frosch, Marian Horzinek über die Bedeutung und die Rolle der Veterinärvirologie in Deutschland, Fred Brown über das Design von MKS-Impfstoffen in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft, Andrew King über Anheftung und Eintritt des MKS-Virus in die Zelle, Eckard Wimmer über Polioviren, Sibylle Schneider-Schaulies et al. über die Pathogenese von Masern-Infektionen, Robert G. Webster über Influenza, Reinhard Kurth über den Vergleich von pathogenen und apathogenen Immunodefizienzviren, Heinz Feldmann et al. über Marburg- und Ebola-Viren, Adriano Aguzzi über Prionen und das Immunsystem, L.W. Enquist über Grundlagenwissenschaft und veterinärmedizinische Viren, Walter Doerfler et al. über fremde DNS in Säugerzellen, Manfred Eigen über das Konzept der Quasispezies, F. Neipel et al. über onkogene Rhadinoviren, Michael Strauss über Viren als Vektoren für die Gentherapie, Brian W.J. Mahy über neu auftretende Virusinfektionen, Geoffrey L. Smith über die Immunmodulation durch Pockenviren und Harriet L. Robinson über DNS-Impfstoffe.

Als Rahmenprogramm wurden eine Dinnerparty auf der Insel Riems mit der Möglichkeit der Besichtigung des Instituts und eine Kreuzfahrt auf dem Greifswalder Bodden angeboten. Man spricht immer noch von der „Insel Riems", obwohl sie leider keine Insel mehr ist. In den frühen siebziger Jahren hat man gegen die Einsprüche vieler Fachleute einen Damm aufgeschüttet, der den Zugang zum Institut erleichtern sollte. Insider glauben, daß es sich dabei eher um die Aufhebung der Isolierung des Instituts gegen staatliche Einflüsse in der Ära Heinz Röhrer handelte. Um die Isolierung gegenüber der landwirtschaftlichen Umgebung dennoch zu gewährleisten, hatte man eine hermetische Abriegelung errichtet, die den Besucher noch heute stellenweise fatal an die Berliner Mauer erinnert. Wie die Riemser örtliche Verwaltungsleiterin bei der Besichtigung erzählte, hat der Damm erhebliche ökologische Schäden und eine Versandung der Umgebungsgewässer der Insel verursacht. Manche ehemaligen Riemser registrierten mit Erschütterung oder Entsetzen die vielen noch vorhandenen Anzeichen des DDR-üblichen Verfalls oder der mangelnden Pflege sowie von Bausünden, die nach dem Ausscheiden des langjährigen Institutsdirektors Prof. Dr. Heinz Röhrer entstanden sind. In beklagenswertem Zustand befindet sich auch der ehedem von den Riemsern geliebte und gepflegte Strand. Der Besucher erkennt unschwer, welcher gewaltige Arbeitsaufwand notwendig sein wird, um aus der Insel Riems und dem Friedrich-Loeffler-Institut wieder ein vorzeigbares Schmuckstück zu machen. Trotz aller gegenwärtigen Probleme: Fortbestand und Arbeitsfähigkeit des ältesten und größten deutschen Instituts zur Erforschung der Viruskrankheiten der Tiere sind gesichert ❑

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 354–355 © Springer-Verlag 1999

C. Maschke • Robert Koch-Institut, Berlin

Verkehrslärm erhöht Streß und gefährdet die Gesundheit

Das Leben an lauten Straßen ist nicht nur unangenehm und lästig, sondern auch mit erhöhtem Streß verbunden. Chronischer Verkehrslärm kann zu einer Erhöhung von Noradrenalin und Cortisol führen und langfristig die Gesundheit gefährden. Dies ist das Fazit von Hartmut Ising (Umweltbundesamt), Mitveranstalter der Konferenz „Environmental Noise, Stress and Cardiovascular Risk", die vom 1. bis 3. Oktober 1998 in Berlin stattfand. Lärmbedingte Störungen von menschlichen Aktivitäten und Funktionen z.B. der Kommunikation, der Konzentration und des Schlafes sind nach Ising oft mit einer Erhöhung von Katecholaminen und Cortisol verbunden, wenn der Lärmpegel außerhalb der Fenster im Bereich von 60 dB(A) liegt. Allein in Europa sind ca. 55 Million Menschen einem Verkehrslärm von über 65 dB(A) ausgesetzt.

Wolfgang Babisch (Umweltbundesamt) analysierte die Beziehung zwischen langjährigen Verkehrslärmbelastungen und Herzinfarkt (MI) anhand der vorliegenden epidemiologischen Literatur. Er wies in seinem Beitrag darauf hin, daß eine Erhöhung des Herzinfarktrisikos von ungefähr 20% für Menschen anzunehmen ist, die dauerhaft einem Verkehrslärm von über 65 dB(A) ausgesetzt sind. Obwohl das relative Risiko an der Grenze der epidemiologischen Nachweisbarkeit liegt, muß dem Verkehrslärm eine große Bedeutung beigemessen werden, was insbesondere auf die hohe Anzahl lärmgeplagter Bundesbürger zurückzuführen ist. Beim gegenwärtigen Stand der Forschung ist die Konsistenz von fast allen verfügbaren Studien als ein starkes Argument für eine ursächlichen Beziehung anzusehen. Den epidemiologischen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß nächtlicher Verkehrslärm offenbar eine besondere Bedeutung für die Gesundheit hat. Ein weiterer Schwerpunkt der Konferenz waren Pathogenesemechanismen, die durch chronische Verkehrslärmbelastung ausgelöst werden können und zu einer Erhöhung des Gesundheitsrisikos führen.

„Chronischer Verkehrslärm kann zu einer Erhöhung von Noradrenalin und Cortisol führen und langfristig die Gesundheit gefährden."

Lärm beeinflußt die neuroendokrinen Muster in Schlaf, berichtet Jan Born (Universität Lübeck). Früher Schlaf ist gekennzeichnet durch eine Verminderung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) sowie durch eine Absenkung der Cortisol- und der Katecholaminkonzentration. Gleichzeitig ist im frühen Schlaf eine vermehrte Ausschüttung von Wachstums-Hormonen zu verzeichnen. Die ACTH/Cortisol-Konzentrationen erreichen im späten Schlaf ein Maximum. Akuter und chronischer Lämstreß stören diese neuroendokrinen Muster des Schlafes und beeinflussen u.a. die Gedächtnisleistung negativ.

Monika Bullinger (Universität Hamburg) und Staffan Hygge (Royal Institute of Technology, Gävle, Schweden) berichteten über Studien an Kindern, die in der Umgebung des alten und neuen Münchener Flughafens durchgeführt wurden. Unter langfristiger Fluglärmbelastung sind bei den Kindern erhöhte Hormonspiegel und erhöhte Blutdruckwerte zu verzeichnen, während sich die Lernfähigkeit der Kinder verschlechtert. C. Kirschbaum (Universität Trier) führte aus, daß die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse auf Lärmstreß reagiert und durch kognitive Leistungen und Gedächtnisleistungen beeinflußt werden kann. Außerdem berichtete Manfred Spreng (Universität Erlangen), daß abnorm hohe Cortisolwerte zu Eosinopenie, Osteoporose und Streß-Ulzera führen können. Eine hohe Lärmbelastung kann zusätzlich über den Sympathikus das Nebennierenmark beeinflussen und so ein chronisches Ungleichgewicht von Adrenalin sowie Noradrenalin verursachen, bzw. eine Prädisposition für Herz-Kreislauf Krankheiten darstellen.

Ulf Lundberg (Universität Stockholm) ergänzte in seinem Beitrag, daß

Priv.-Doz. Dr.- Ing. Christian Maschke
Robert Koch-Institut, Postfach 650280, D-13302 Berlin

erhöhte Katecholaminwerte die Gerinnungsneigung des Blutes erhöhen. Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose und für Herzinfarkte. Bei Tieren ist durch Immobilisationsstreß eine Verminderung der mitochondrialen ATP und eine vermehrte Freisetzung freier Radikaler zu beobachten. Diese Veränderungen können zu akuten Herzschäden führen, wie die Tierexperimente von L. Ceremuzynski (Postgradiate School of Medicine, Warschau) zeigen. Die Experimente unterstreichen die hohe Verletzbarkeit des Herzens durch Streß.

Aber nicht nur eine erhöhte Ausschüttung von Streßhormonen ist mit einem Gesundheitsrisiko verbunden. Gemäß den Studien von A. Buske-Kirschbaum (Universität Trier) reagieren atopische Kinder und Erwachsene auf Stressoren mit einer signifikant verminderten Cortisolantwort im Vergleich zu Kontrollen. W. Oelkers (Freie Universität Berlin) berichtet in seinem Vortrag, daß Patienten mit strengem Hypokortisolismus mit Hydrocortison behandelt werden müssen, oder sie laufen Gefahr an einer „Nebennierenkrise" zu sterben.

Ständiger nächtlicher Fluglärm mit einem mittleren Dauerschallpegel von 32 dB(A) am Ohr der Schläfer führt insbesondere bei Männern zu einer chronischen Erhöhung der Cortisolausschüttung, berichtete Christian Maschke (Robert Koch-Institut, Berlin). Jedoch zeigte die Analyse individueller Trends während einer sechswöchigen Längsschnittstudie, daß neben dem überwiegenden Trend zum „Hypercortisolismus" auch der gegenläufige Trend zum „Hypocortisolismus" bei einem Viertel der Probanden auftrat. Mit einer retrospektiven Kohorten-Studie hofft Maschke nun u.a. gesicherte Angaben über die prozentuale Verteilung von chronischem „Hypercortisolismus" und „Hypocortisolismus" zu erhalten.

Samuel Melamed (Occupational Health Institute, Ranana, Israel) fügte eine wichtige Beobachtung hinzu: Eine Gruppe Arbeiter, die hohem Arbeitslärm ausgesetzt waren, weigerten sich, Gehörschützer zu tragen. Ihre Cortisolwerte lagen sowohl am Tage als auch in der Nacht über den normalen Werten. Nachdem die Arbeiter überredet werden konnten, die Gehörschützer eine Woche zu tragen, normalisierten sich ihre Cortisolwerte und der zirkadiane Rhythmus der Cortisolausschüttung wurde wieder sichtbar.

Aspekte für zukünftige Studien

Zum Abschluß der Konferenz stellte Shirley Thompson (University of South Carolina, Columbia, USA) eine Liste methodischer Aspekte zusammen, die in zukünftigen Lärmwirkungs-Studien stärkere Berücksichtigung finden sollten. Ihre Forderungen sind in der folgenden Auflistung zusammengefaßt:

- verstärkter Einsatz von prospektiven Studien,
- Durchführung von Studien, die Lärm und Streßreaktionen (oder andere biologische Mechanismen) miteinander verbinden,
- Identifikation lärmempfindlicher Personen, z.B. Typ A; familiäre Belastung; subjektiv Gestörte,
- Beachtung der zeitlichen Entwicklung der Lärmwirkung,
- verstärkte Einbeziehung von Mediatoren und Confounders,
- Beachtung der individuellen Bedeutung von Lärm,
- Einsatz von Belastungsmaßen, die aussagekräftiger sind als der Mittelungspegel – Prüfung einer Dosis-Wirkungsbeziehung,
- Berücksichtigung der gesamten individuellen Lärmbelastung,
- Einsatz objektiver Methoden zur Überprüfung subjektiver Angaben,
- Einsatz der besten verfügbaren Analysetechniken – Vorsicht sofern nur Mittelwerte geprüft werden.

Die Beiträge dieser Konferenz werden in dem neuen internationalen Journal „Noise & Health" abgedruckt, dessen erste Ausgabe im November 1998 erschienen ist. Die Zeitschrift Noise & Health ist über die folgende Adresse zu beziehen: Dr. M. Patrick, Editorial Manager of „Noise & Health", 330 Gray's Inn Road, GB London WC1 X 8EE ❑

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 356–359 © Springer-Verlag 1999

H.J. Moriske • Umweltbundesamt, Institut für Wasser-Boden-Lufthygiene, Berlin

Zusammenfassung der Ergebnisse der 5. WaBoLu-Innenraumtage in Berlin vom 11. bis 13.5.1998

Thema: Innenraumluftverunreinigungen durch Bauprodukte

Auch 1998 fanden wie in den vergangenen Jahren im Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes die „WaBoLu-Innenraumtage" bereits zum fünften Mal in Folge statt. Rahmenthema der diesjährigen Tagung waren Innenraumluftverunreinigungen durch Bauprodukte, ein Thema, das in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Bauprodukte sind alle unmittelbar oder mittelbar bei der Errichtung und Nutzung von Gebäuden eingesetzten Materialien (also Baumaterialien und -rohstoffe im engeren Sinne, aber auch Wandanstriche, Fußbodenaufbauten etc., nicht jedoch Einrichtungsgegenstände, Möbel etc.).

Traditionsgemäß soll nachfolgend eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte und Ergebnisse der Veranstaltung gegeben werden.

Wie in den vergangenen Jahren gliederte sich die Tagung in Vortragsthemen, die verschiedene Facetten des Rahmenthemas beleuchteten und in die Präsentation von Fallbeispielen seitens der Teilnehmer.

Inhalte der Vorträge

Die Inhalte der Vortragsthemen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Misch gab einen Überblick über normative und regulative Bedingungen für Bauprodukte. Ein erstes Baugesetz wurde danach bereits um 1900 in Sachsen verabschiedet, zunächst noch eingegliedert in das Polizeirecht. Die DIN 4110 regelte 1934 im Deutschen Reich einheitlich die technische Zulassung von Bauprodukten. Seit 1945 ist dies die Aufgabe des Ländersachverständigenausschusses für Bauprodukte. Gesundheitliche Aspekte werden durch den Begriff der „Gefahrenabwehr" charakterisiert.

Zulassung von Bauprodukten

Die Zulassung von Bauprodukten erfolgt nach dem Gesichtspunkt der Abwehr konkreter Gefahren beim Bauen, nicht etwa aber nach dem Vorsorgeprinzip. In der Musterbauordnung (MBO) wurden diese Gefahren, u.a. aus hygienischer Sicht, präzisiert. Als Gefahren zählen danach der Schutz gegen schädliche Einflüsse, unzumutbare Belästigungen oder Gefährdung der natürlichen Lebensgrundlagen. Die zuletzt verabschiedete EU-Bauproduktenrichtlinie regelt das Inverkehrbringen von Bauprodukten. Als wesentliche Anforderungen werden im Anhang der Richtlinie auch „Hygiene, Gesundheit und Umweltschutz" genannt. Das Bauproduktengesetz setzt die EU-Richtlinie in nationales Recht um.

Farben und Lacke

Zwei Vorträge befaßten sich mit Farben und Lacken als wichtige Emissionsquellen für leicht- und schwerflüchtige organische Verbindungen. Baumann gab einen Überblick über die Farb- und Lackproduktion in Deutschland. Danach werden bei uns jährlich ca. 1,8 Mio Tonnen Farben und Lacke produziert. Die Produkte lassen sich gruppenmäßig einteilen in Bautenanstriche, Spezialbeschichtungen und Industrielacke. Den Hauptanteil stellen Dispersionsfarben und Putze mit 55%, synthetische Polymeren mit 17% und Wasserlacke mit 6% dar. Man unterscheidet weiterhin zwischen lösemittelhaltigen konventionellen Lacken, als universell einsetzbare Lacke (low solids) bzw. solchen für bestimmte Anwendungsbereiche (Haushaltsgeräte, Fußböden etc.) (high solids). Wasserlacke werden häufig für Fenster und Türen eingesetzt, Pulverlacke für Heizkörper, Haushaltsgeräte etc., Dispersionsfarben für Wand- und Deckenanstriche. Von der Zusammensetzung her weisen die konventionellen Lacke ca. 55% Lösemittelanteil, 35% Bindemittel, 6% Pigmente und verschiedene Hilfsmittel wie Weichmacher, Netzmittel, Trockenstoffe, Hautverhütungsmittel etc. auf. Wasserlacke enthalten 34% Bindemittel, nur 1% Lösemittel und Hilfsmittel, wie Ammoniak oder Triethanolamin. Wasserlacke gibt es auch

Dr.-Ing. H.J. Moriske
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Corrensplatz 1, D-14195 Berlin

als Emulsion; der Lösemittelanteil liegt dann nur noch bei 0–1%. Pulverlacke enthalten überhaupt keine Lösemittel mehr, dafür aber 62% Bindemittelzusätze. Hilfsmittel sind hier vor allem Verlaufsmittel und Härter. Dispersionsfarben schließlich enthalten ca. 1% Lösemittel, 50–80% Pigmente und 25–50% Bindemittel. In Zukunft werden neben Wasserlacken vermehrt auch Emulsionen eingesetzt werden, deren Lösemittelanteil, wie gezeigt, herstellungs- und anwendungsbedingt sehr niedrig ist und für die gegenwärtig weitere Anwendungsbereiche erschlossen werden.

Naturfarben

Eggers ging in ihrem Vortrag auf alternative Farben und Lacke bzw. „Naturfarben" ein. Naturfarben enthalten ca. 1% Lösemittel (Citrusterpene, isoaliphatische Kohlenwasserstoffe), Erd- und Pflanzenpigmente und eine Reihe von Hilfsmitteln, soweit möglich natürlichen Ursprungs (Kartoffelstärke, Bienenwachs). Die Anwendungsbereiche von Naturfarben werden kontinuierlich erweitert, „klassische" Anwendungsgebiete sind Holzpflege, Möbelöle etc. Auch an Naturfarben und -lacke sind prinzipiell die gleichen Anforderungen, wie an synthetische Farben und Lacke zu stellen, nämlich: leichte Anwendbarkeit, hohe chemische und Wetterbeständigkeit, Erfüllung technischer und ökologischer Anforderungen. Für die Emission von Stoffen in die Raumluft sind auch bei Naturfarben und -lacken in erster Linie die eingesetzten Lösemittel relevant. Lange Zeit wurden als Lösemittel Terpentinöle eingesetzt, die allerdings zu Terpenemissionen führten. Heute nimmt man statt dessen Leinöl oder Isoaliphaten. Auch bei Naturfarben gibt es lösemittelfreie Farben (Heißwachse, Heißöle). Ein Problem bei manchen synthetischen und Naturfarben auf Wasserbasis stellt die zum Schutz vor Verderbnis teilweise vorgenommene Konservierung der Produkte dar. Konservierungsmittel sind z.B. Benzalconiumchlorid oder Isothiazolinone. Letztere sind wegen möglicher allergisierender Wirkungen in die Diskussion geraten. Mehrere Vorträge befaßten sich mit der Erfassung von Emissionen und Immissionen flüchtiger organischer Verbindungen (VOC) bzw. schwerflüchtiger organischer Verbindungen (SVOC) in der Raumluft.

Prüfkammer- und Feldversuche

Emissionen von Korkfußböden

Horn stellte Vergleichsuntersuchungen von Prüfkammer- und Feldversuchen vor, in denen die durch Emissionen aus Korkfußböden verursachten Raumluftbelastungen für Furfural, Benzophenon und Benzaldehyd gemessen wurden. In Deutschland werden jährlich ca. 12 700 Tonnen Korkprodukte (überwiegend korkhaltige Fußbodenplatten) in Innenräumen verbaut. Ca. 200 000 Wohnungen sind damit ausgestattet. Beim Vergleich der gemessenen Luftkonzentrationen in der Prüfkammer und im Versuchsfertighaus traten z.T. größere Unterschiede auf. Die Gründe liegen u.a. in den schwankenden Temperaturverhältnissen im Feldeinsatz während der Probenahme, der schwankenden Luftfeuchtigkeit, dem Einfluß von Wandmaterialien (Putz, Tapeten etc.) – allgemein von Senken im Raum- und dem Lichteinfluß.

Flüchtige organische Verbindungen

Salthammer ging auf Prüfkammerverfahren für die Messung von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) ein. Auf europäischer Ebene beschäftigt sich z.B. im CEN/TC 264 („Air Quality") eine Arbeitsgruppe (WG 7) mit der Standardisierung von Emissionsprüfkammern und -zellen. Die Standardisierung und Vereinheitlichung von Prüfkammermessungen ist für den Vergleich verschiedener Messungen von großer Bedeutung. Gegenwärtig weichen die Meßbedingungen vielfach voneinander ab. Prüfkammern können die Größe einer Meßzelle haben (z.B. FLEC-Zelle, die im skandinavischen Raum gern für Messungen von Emissionen aus Materialien eingesetzt wird) oder die Größe von Wohnräumen einnehmen. Besonders bei großen Prüfkammern besteht die Gefahr, daß die Kammerwandungen als Senken wirken (Edelstahlkammern sind aus diesem Grund Glaskammern vorzuziehen). Andererseits nähert man sich bei Betrachtung der Raumvolumina in großen Untersuchungskammern eher den tatsächlichen Gegebenheiten in der Praxis an. Prüfkammermessungen sollten bei konstanten Verhältnissen von Raumbeladung (=Beladung des zu untersuchenden Bauproduktes im Prüfraum)/Luftwechsel durchgeführt werden, um vergleichbare Resultate zu erzielen. Steady-state-Messungen sollen gewährleisten, daß in der Prüfkammer Gleichgewichtsbedingungen herrschen, bevor die Messungen beginnen.

Messung schwerflüchtiger organischer Verbindungen

Jann beschrieb Prüfkammerverfahren für die Messung schwerflüchtiger organischer Verbindungen (SVOC). Der mögliche Einfluß der Prüfkammerwandungen als Senke für die zu messenden Stoffe ist bei SVOC aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften noch mehr von Bedeutung als bei VOC. Am Beispiel von Holzschutzmittelwirkstoffen werden mögliche Versuchsansätze für Prüfkammerverfahren beschrieben. Gewählt wurde eine Beladungsrate von 0,2 m^2 Fläche/m^3 Raumvolumen. Die Luftwechselraten wurden entsprechend der Beladung bei jedem Versuch angepaßt. Gemessen wurden die Emissionen von Tebuconazol, Dichlofluanid, Permethrin und anderen SVOC. Die Versuche dauerten bis zu 180 Tagen an, um Langzeitemissionen der Stoffe zu erfassen. Bei Permethrin wird von etwa 30% Verlusten durch die Kammerwandungen, bei Tebuconazol sogar von bis zu 65% Wandverlusten ausgegangen. Die Gleichgewichtszustände (Steady-state) wurden bei einigen SVOC erst nach mehreren Tagen erreicht. Anders als bei VOC klingen die in der Prüfkammerluft gemessenen Konzentrationen von SVOC nur langsam ab.

Fazit aus den Prüfkammerversuchen

Als Fazit aus den Versuchen wird empfohlen, bei Prüfkammermessungen von SVOC das Verhältnis von (Kammer)wand zu (Prüfgut)oberfläche mög-

lichst gering zu halten, um so Sorptionseffekten durch die Kammerwandungen vorzubeugen. Als Fazit aus den drei Vorträgen ist bei der Einschätzung von Prüfkammer- und Feldversuchen davon auszugehen, daß Prüfkammerverfahren gut zum Vergleich der Emissionen verschiedener Stoffe oder Materialien unter definierten Prüfbedingungen geeignet sind, während die realen Bedingungen in Gebäuden, insbesondere bei Langzeitversuchen, besser durch Feldversuche wiedergegeben werden.

Emissionen von Klebern

Wensing berichtete über Emissionen flüchtiger organischer Verbindungen aus wasserlöslichen Dispersionsfarben und Klebern. Die Messungen erfolgten ebenfalls in Prüfkammern (Beladung=1–2 m^2/m^3; Untergrund für den Auftrag der Farben: Glas und Stahlblech). Sehr flüchtige organische Verbindungen (SVOC), wie Vinylacetat, wiesen danach zunächst relativ hohe Emissionen auf, die jedoch bereits nach kurzer Zeit (innerhalb weniger Stunden) deutlich abklangen. Die flächenspezifische Emissionsrate ($\mu g/m^2$ h) lag für den Gesamtgehalt flüchtiger organischer Verbindungen (TVOC) nach 14 Tagen bei ca. 40–50. Für Bodenbelagsklebstoffe und andere Verlegewerkstoffe haben sich einige Hersteller auf ein Kennzeichnungssystem (EMICODE) geeinigt, welches die Emission von VOC in die Raumluft begrenzen soll. EMICODE 1 (EC 1) z.B. bedeutet, daß nach zehn Tagen, unter definierten Prüfbedingungen gemessen, lediglich 500 µg VOC/m^3 aus dem Klebstoff freigesetzt werden dürfen. Das Produkt darf als „sehr emissionsarm" gekennzeichnet werden. Das EMICODE-System stellt eine Hilfestellung bei der Charakterisierung und Unterscheidung verschiedener Kleb- und Verlegewerkstoffe dar; die Kennzeichnung und Messung von VOC bezieht sich jedoch nur auf Stoffe bis ca. 200°C Siedepunkt, höhersiedende Substanzen werden nicht berücksichtigt.

Mohr trug Untersuchungsergebnisse aus Schleswig-Holstein vor, bei denen die VOC-Konzentrationen in knapp 300 Wohnungen gemessen wurden. Parallel dazu wurden Randbedingungen, wie Ausstattung der Wohnung, Art des Fußbodenbelages, Einsatz von Massivhölzern (Fußböden, Wandverkleidungen, Möbel), auftretende Gesundheitsbeschwerden beim Aufenthalt in den Wohnungen etc., abgefragt. Im Vergleich zu früheren Messungen (Umwelt-Survey 1985/86) konnte generell ein Anstieg der Terpenkonzentrationen in der Raumluft beobachtet werden, der in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Trend in den letzten Jahren, vermehrt Holz als Bau- und Raumausstattungsprodukte in Wohnungen einzusetzen, gesehen werden kann. Die Konzentrationen von Alkanen hatten sich im Vergleich zu früheren Messungen leicht zu höhersiedenden Alkanen hin verschoben. Die Konzentrationen aromatischer Verbindungen (Benzol, Toluol, Xylole etc.) waren im Vergleich mit früher in etwa auf gleichem Konzentrationsniveau geblieben.

Über mögliche Raumluftkontaminationen durch Emissionen aus Mauerwerksinjektionsflüssigkeiten berichtete Rosenberger. Zur Mauerwerksabdichtung nach Auftreten von Feuchtigkeitsschäden in Gebäuden werden danach verschiedene Injektionsflüssigkeiten (Bitumen- und Silikonemulsionen, Zementsuspensionen, Siloxanlösungen o.ä.) in das Mauerwerk gespritzt oder oberflächlich aufgetragen. Als Lösemittel werden bei einigen Produkten n- und iso-Alkane eingesetzt. Nach der Sanierung einer Grundschule mit solchen Mauerwerksinjektionsflüssigkeiten wurden Alkankonzentrationen in der Raumluft behandelter Räume von ca. 800–1000 µg/m^3, zum Teil auch darüber gemessen. Aus hygienischen Gründen hatte dies unweigerlich einen vorübergehenden Nutzungsausfall der behandelten Räume, bis die Alkankonzentrationen auf ein übliches Hintergrundbelastungsniveau gesunken waren, zur Folge. Mauerwerksinjektionen beseitigen nicht die Ursache der zuvor erkannten Feuchtigkeitsschäden und müssen demzufolge möglicherweise in Abständen wiederholt werden.

Maßnahmen zur Vermeidung von Emissionen

Wesselmann ging auf Möglichkeiten ein, wie sich Emissionen von VOC bzw. SVOC aus Bauprodukten gezielt durch Einsatz von Beschichtungen und andere Maßnahmen vermindern lassen. Verminderungsmöglichkeiten von Emissionen bei einer Sanierung sind grundsätzlich das Entfernen des Produktes, das Abtragen der kontaminierten Oberflächen, das Ausheizen von kontaminierten Materialien oder das Erzielen chemischer Umwandlungsprozesse im Produkt, letzteres mit dem Ziel, die zuvor freigesetzten Schadstoffe chemisch zu binden. Dies geschieht z.B. durch den Einsatz von Beschichtungen. Beschichtungsstoffe sind beispielsweise Schellack und verschiedene Acrylate. Beschichtungssysteme sind diffusionshemmende Folien, Adsorptionstapeten und Anstrichstoffe. Nach Auftragen solcher Beschichtungen ließen sich in Prüfkammerversuchen für einige Verbindungen, wie polychlorierte Biphenyle, Formaldehyd, Nitrosamine und biozide Wirkstoffe deutliche Verringerungen der Immissionskonzentrationen in der Prüfkammerluft erreichen (bis zu 99% reduziert). Leider ließen sich diese hohen Reduktionsraten unter Praxisbedingungen in Wohnungen bisher häufig nicht erzielen.

Praxiskonzept zur Minimierung der Luftbelastung

Rieß stellte ein Praxiskonzept zur Minimierung der Innenraumluftbelastungen, die durch Schadstoffemissionen aus Bauprodukten verursacht werden, vor. Es wurde ein Bewertungskonzept erarbeitet, welches auf nutzungsbezogenen Zielwerten für die Innenraumluftqualität basiert. In Verbindung mit dem jeweiligen Raumkonzept soll danach entschieden werden, ob die Emissionen eines Bauproduktes relevant, tolerierbar oder zu hoch sind bzw. ob dieses Bauprodukt unter hygienischen Gesichtspunkten verwendet werden kann. Als Kriterium für mögliche Raumluftkontaminationen, die durch das Bauprodukt entstehen, würden die VOC-Konzentrationen der Außen- und Innenraumluft,

Beladungszahl des emittierenden Bauproduktes, bekannte oder unterstellte toxische Wirkungen von Inhaltsstoffen des Bauproduktes sowie bestehende Richt- und Orientierungswerte für Innenraumluftkonzentrationen dienen.

Konzepte europaweit

Den Abschluß der Tagung bildete ein Vortrag von Knöppel. Er stellte das Konzept der European Collaborative Action (ECA) „Indoor Air Quality and its Impact on Man" vor. Mit diesem Konzept soll versucht werden, eine Harmonisierung auf europäischer Ebene bei der Erfassung und Beurteilung von Innenraumluftverunreinigungen im vornormativen Stadium zu erreichen. Bisher sind mehrere Berichte, u.a. zu VOC, Formaldehyd, Radon, Meßstrategien, Energienutzung in Gebäuden, Lüftungsmaßnahmen und gesundheitliche Aspekte von Innenraumluftverunreinigungen fertiggestellt worden. Besonderes Augenmerk gilt den VOC, zu denen allein fünf Berichte herausgegeben wurden. Am Beispiel der Bestimmung von VOC-Emissionen aus Fußbodenmaterialien wurde aufgezeigt, welche Schwierigkeiten bei der Festlegung von einheitlichen Kriterien zur Erfassung der VOC-Emissionen im Rahmen der ECA auftreten; u. a. müssen die verschiedenen klimatischen Gegebenheiten in den Ländern der Gemeinschaft berücksichtigt werden.

Eine Fortsetzung der WaBoLu-Innenraumtage für 1999 ist geplant. Der Termin wird rechtzeitig bekanntgegeben.

Buchbesprechung

H. Remke

Krankheitsprävention durch Ernährung. Ein Leitfaden für Ärzte, Pharmazeuten, Biologen, Ernährungswissenschaftler und Studierende

365 S., 54 Abb., 63 Tab., Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 1998. (ISBN 3-8047-1569-9), kart., DM 68,-

Der Autor kritisiert zu Recht die fehlende Ausbildung der Ärzte im Fach Ernährungsmedizin und die unzureichende Prävention ernährungsabhängiger Krankheiten. Einer zusammenfassenden Darstellung von Krankheitsprävention durch Ernährung ist deshalb zuzustimmen. Eine ausschließlich nährstofforientierte Betrachtungsweise bei der Krankheitsentstehung und bei den präventiven und therapeutischen Maßnahmen ist jedoch nicht mehr problemgerecht. Zwar betont der Autor im Vorwort, daß ernährungsabhängige Krankheiten nicht nur auf Fehlernährung beruhen. Die fehlende ganzheitliche Betrachtungsweise erschöpft sich in der „positiven Einstellung zur Selbsthilfe", um für die Gesunderhaltung letztlich auf der Basis von anerkannten Empfehlungen eine individuell-vernünftige Ernährung zusammenstellen zu können.

Auf die Einführung folgen acht Kapitel: (1) Die kalorische Ernährung, (2) Anpassungsreaktionen an die Ernährungsweise und Ernährungstherapie, (3) Krankheitspräventiv wirksame Nährstoffe, (4) Vollwerternährung und Ernährungsgewohnheiten, (5) Nahrungstoxikologie und Nahrungsmittelallergien, (6) Erkrankungen durch Fehlernährung, (7) Ernährungsdefizite von Risikogruppen und (8) Nährstoffbilanzen und – defizite einschließlich eines ausführlichen Literaturverzeichnisses und Stichwortregisters.

Die Stärke des Autors als Pathobiochemiker ist unverkennbar. Um so enttäuschender ist es, daß das Buch leider einige wissenschaftlich nicht mehr haltbare Theorien und Behauptungen, wie z. B. über „Entschlackung" bei Fasten und Abmagerungskuren (S. 37) oder Vorteile einer „alkalisierenden" vegetarischen Nahrung gegenüber der Eiweißnahrung als „Säureproduzent" (S. 181) enthält. Leider wird auch die unsinnige Verwendung von Carnitin und Jod als „Fettsuchtblocker" zur Vermeidung und zum Abbau von überschüssigem Körperfett propagiert (S. 238). Die Beurteilung der Lebensmittelqualität nach ihrem Verarbeitungsgrad geht auf den Mediziner und Ernährungsforscher Werner Kollath zurück („Je natürlicher und frischer die Nahrung, desto gesünder ist sie"). Die „Wertigkeitsgrundsätze" in der vorliegenden Form (S. 162) können aber nicht akzeptiert werden. Der Konsum von Vorzugsmilch bzw. Rohmilch bietet keine entscheidenden Vorteile gegenüber H-Milch. Vielmehr muß der Verzehr von roher oder unzureichend erhitzter Milch wegen mikrobiologischer Risiken (z.B. EHEC-Infektionen) insbesondere bei Kindern und alten Menschen abgelehnt werden. Auch sind „wenig veränderte, natürliche Produkte" keinesfalls „allergenarm" (S. 164). Den „Süßhunger" durch leere Kalorien zu erklären, ist überholt (S. 345) sowie die Rolle von „Zucker" bei der Entstehung von Fettsucht (S. 174) und Diabetes mellitus (S: 253: „Diabetesinzidenz stieg im Verhältnis zur Höhe des Saccharoseverbrauchs in den Industrieländern") nicht dem Stand der Wissenschaft entspricht. Begriffe wie „Heilnahrung" (S. 165) und „Magenschonkost" (S. 307) entsprechen nicht mehr den Prinzipien der rationellen Diätetik. Die Systematik entgleitet offensichtlich in mehreren Kapiteln: So fragt man sich z. B., weshalb in dem Kapitel 4.2 „Bioverfügbarkeit der Nährstoffe" (S. 166) die Lebensmittelgesetzgebung mit Konservierungsstoffen und im Kapitel 4.5 „Alternative Ernährungsformen" „Gentechnisch veränderte Nahrung (novel food)" (S. 175) abgehandelt werden. Begrüßenswert ist es, daß der Entwicklung der „Ernährungspharmazie, Functional-Food" ein eigenes Kapitel gewidmet wurde. Wünschenswert wäre allerdings eine Abgrenzung der Nutraceuticals (S. 186) zu Arzneimitteln und das Aufzeigen von Strategien, nach denen auch die Unbedenklichkeit und Effizienz von solchen „Functional-Foods" belegt werden können.

Rolf Großklaus (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 360–361 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hat auf seiner 72. Sitzung vom 30.9. bis zum 1.10.1998 in Karlsruhe beschlossen, folgende Stellungnahme zu veröffentlichen:

Lebensmittel oder Arzneimittel – Leitlinien für eine Abgrenzung

Anlaß und Zielsetzung

Insbesondere seit Öffnung des europäischen Binnenmarktes, aber auch durch Importe aus Drittländern, gelangen zahllose Erzeugnisse auf den deutschen Markt, die als Nahrungsergänzungsmittel, Sportlernahrung, „functional food" etc. bezeichnet werden. Zum einen gibt es für diese Lebensmittelgruppen noch keine auf Rechtsnormen oder Leitsätzen basierende Definition, zum anderen sind häufig Stoffe und pflanzliche Drogen enthalten, die eher den Arzneimitteln zuzuordnen oder gar gänzlich unbekannt sind. Schließlich sprechen in vielen Fällen Dosierung, Aufmachung und Werbung eher für arzneiliche als für Ernährungs- und Genußzwecke.

Es hat sich also eine Grauzone von erheblichem Umfang gebildet, weshalb das dringende Erfordernis besteht, solche Produkte dahingehend einzustufen, ob sie Lebensmittel oder Arzneimittel sind.

Beurteilungsgrundlagen

Die Beurteilung stützt sich auf Rechtsnormen, Kommentare und Gerichtsentscheidungen sowohl auf nationaler als auch EU-Basis wie auch auf die Erfahrungen der in der Arbeitsgruppe vertretenen Berufsgruppen in der täglichen Praxis der Beurteilung von solchen Erzeugnissen.

Folgende Grundsätze sind insbesondere zu beachten:

1. Lebensmittel sind Erzeugnisse im Sinne des § 1 LMBG
2. Arzneimittel sind:
   2.1 Alle Erzeugnisse im Sinne des Artikel 1 der Arzneimittelrichtlinie 65/65 (EWG).
   2.2 Nach deutschem Recht alle Erzeugnisse im Sinne des § 2 des Arzneimittelgesetzes (inkl. der „fiktiv zugelassenen Arzneimittel").
3. Nach dem AMG sind Lebensmittel entsprechend § 2 Abs. (3) Nr. 1 keine Arzneimittel.

Nach Artikel 1 der Arzneimittel-Richtlinie 65/65 (EWG) und der einschlägigen Rechtssprechung hierzu können im EU-Bereich auch Lebensmittel, selbst wenn sie keine Heilwirkung haben, als Arzneimittel beurteilt werden, wenn sie als solche bezeichnet sind. Eine Eignung als Arzneimittel ist hierfür nicht erforderlich. Die Bezeichnung im Sinne der Richtlinie 65/65 (EWG) schließt Angebotsform, Aufmachung, Werbung etc. ein.

4. Die Regelung der EU kann in erster Linie bei unterschiedlicher Auffassung zwischen zwei Mitgliedsstaaten über dasselbe Produkt angewandt werden. So kann ein Erzeugnis, das in einem Mitgliedsstaat nach der allgemeinen Verkehrsauffassung Lebensmittel ist, im anderen Mitgliedsstaat als Arzneimittel beurteilt werden.

Innerhalb Deutschlands sollte eine unterschiedliche Beurteilung gleichartiger Erzeugnisse mit der gleichen Zweckbestimmung vermieden werden.

5. Bei der Einstufung eines Erzeugnisses als Lebensmittel oder Arzneimittel ist insbesondere zu prüfen:
   5.1 Die Zweckbestimmung durch den Hersteller.
   5.2 Die Eignung als Lebensmittel entsprechend der Definition des § 1 LMBG bzw. als Arzneimittel i.S. des § 2 AMG, wie sie sich aus wissenschaftlicher Sicht ergibt.
   5.3 Die allgemeine Verkehrsauffassung.
6. Ein Erzeugnis, das objektiv Arzneimittel ist, kann nicht durch den Willen des Inverkehrbringers alleine zum Lebensmittel werden, auch nicht durch Angaben wie „kein Arzneimittel".
7. Die Verkehrsauffassung kann sich wandeln. Zum Beispiel kann Kamillentee je nach Zweckbestimmung als Lebensmittel verzehrt oder als Arzneimittel eingenommen werden.
8. Werden Stoffe Lebensmitteln zugesetzt, ist zu prüfen, ob es sich handelt um
   - Lebensmittelzutaten,
   - zugelassene oder nicht zugelassene Zusatzstoffe,
   - neuartige Lebensmittel.

Es wird hierbei erwartet, daß der Hersteller den Zweck des jeweiligen Zusatzes begründet.

Wichtige Prüfmerkmale und Prüffragen sowie Beispiele für Antworten hierauf und Folgerungen daraus sind in der Anlage zusammengestellt.

Auswertung

Die jeweils zuständigen Sachverständigen für die Beurteilung von Lebensmitteln bzw. Arzneimitteln prüfen, ob überwiegend Ernährungs- und/oder Genußzwecke oder andere, insbesondere arzneiliche Zweckbestimmungen vorliegen. Aus der Beantwortung der einzelnen Fragen soll sich ein Mosaik ergeben, aus dem das Bild eines Lebensmittels oder eines Arzneimittels zu erkennen ist. Im Zweifelsfall ist eine Abstimmung der Sachverständigen für die lebensmittelrechtliche bzw. arzneimittelrechtliche Beurteilung erforderlich. Eine eindeutige Zuordnung eines Erzeugnisses zur Gruppe der Lebensmittel oder der Arzneimittel ist in der Regel nur nach Prüfung mehrerer Merkmale und nicht aufgrund der Beantwortung einer einzelnen Frage möglich, so wenig, wie aus einem Mosaikbaustein in der Regel das fertige Bild zu erkennen ist.

Die Leitlinien sind für eine Fortschreibung offen. ❑

Anlage

Prüfmerkmale und Prüffragen, Beispiele für Antworten und Folgerungen

Nr.	Prüfmerkmale und -fragen	Beispiele für Antworten und Schlußfolgerungen
1	Welche Bezeichnung bzw. Verkehrsbezeichnung liegt vor? (für AM ggf. DIMDI-Abfrage)	Auf ein Lebensmittel deutet hin: Eine nach Rechtsnormen oder Leitsätzen definierte Verkehrsbezeichnung. Ein Arzneimittel liegt vor: Bei Zulassung und Registrierung.
2	Welche Stoffe sind enthalten?	Auf ein Lebensmittel deuten hin: Stoffe, die üblicherweise der Ernährung oder dem Genuß dienen. Auf ein Arzneimittel deuten hin: Überwiegend arzneilich verwendete pflanzliche Bestandteile (Drogen) und chemisch definierte Arzneistoffe.
3	Wie ist die quantitative Zusammensetzung?	Auf ein Lebensmittel deuten hin: Essentielle Nährstoffe in ernährungsphysiologisch relevanter Menge (kleiner als dreifacher Tagesbedarf). Auf ein Arzneimittel deuten hin: Pharmakologisch bzw. therapeutisch wirksame Dosen, z.B. von Vitaminen und Mineralstoffen. Vergleichbare Zusammensetzung mit bereits zu gelassenen Arzneimitteln.
4	Welche Zweckbestimmung gibt der Hersteller vor?	Auf Lebensmitteleigenschaften deuten hin: Ernährung, Genuß, Erfrischung, Verwendung zu besonderen Ernährungszwecken (Hochleistungssportler, Schwangere, Stillende). Auf Arzneimittel deuten hin: Aktivierung der Abwehrkräfte, Stärkung des Immunsystems, Schutz vor Infektionen und andere krankheitsbezogene Angaben.
5	Wie lautet die Gebrauchsanweisung?	Auf Lebensmitteleigenschaften deuten hin: Verzehren, Essen, Trinken. Auf Arzneimittel deuten hin: Einnehmen, Verwenden, dreimal täglich, Kur.
6	Welche Verpackung/Aufmachung liegt vor?	Auch Nahrungsergänzungsmittel werden mittlerweile häufig in für Lebensmittel untypischer Form angeboten. In bestimmten Fällen – z.B. bei PKU-Diäten – kann sogar bei Lebensmitteln der Verzehr in Tabletten aus geschmacklichen Gründen geboten sein. Eine für Lebensmittel typische Kennzeichnung ist kein sicheres Indiz für das Vorliegen eines Lebensmittels. Auf Arzneimittel deuten hin: Tabletten, Kapseln, Dragees (auch Blistern), Ampullen, Tropfen, Achtkant-Arzneiflasche. Gleiches gilt auch für bildliche Darstellung von Körperteilen (z.B. Organen wie dem Herz, Gelenken und Skeletten). Die Pharma-Zentralnummer gibt lediglich den Hinweis auf den Vertriebsweg und ist kein sicheres Indiz für das Vorliegen eines Arzneimittels.
7	Gibt es begleitende Informationen/Werbung/Pressemitteilungen?	Auf Lebensmittel weisen hin: Information zur Ernährung, zur Bedarfsdeckung, zum Nähr- und/oder Genußwert. Auf Arzneimittel deuten hin: Hinweise auf ärztliche Beratung, Dankschreiben, Kuren, Heilung bzw. Vorbeugung vor möglichen Gesundheitsschäden durch Umwelteinflüsse, Verzögerung von Alterungsprozessen.
8	Welcher Vertriebsweg liegt vor?	Auf Arzneimittel deuten hin: Exklusive Abgabe über Apotheken, Praxen von Ärzten oder Heilpraktikern, Direktvertrieb etc.

1999

■ Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal

Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 1. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:

- Desinfektorengrundlehrgang (12.-30.4., 31.5.-18.6.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (19.4.-30.4., 7.6.-18.6.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (26.4.-28.4., 14.6.-16.6.);
- Raumdesinfektion:
  - Sachkundelehrgang (3.5.-5.5., 21.6.-23.6.),
  - Fortbildungslehrgang (6.5., 24.6.),
  - Praxislehrgang (Wiesbaden 27.3.)

Im 1. Und 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Sterilisationspersonal statt:

- Grundlehrgang Einführung in die Sterilisation (Gelsenkirchen 19.4.-23.4., Tuttlingen 17.5.-21.5.);
- „Technische/r Sterilisationsassistent/in", Fachkunde I, II und III (Gelsenkirchen, Bad Kreuznach, Tuttlingen, Dresden 2mal 2 Wochen, Termine Juni bis Oktober);
- Sachkundelehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 25.5.-27.5.);
- Fortbildungslehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 28.5.)

Im 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Bad Kreuznach statt:

- Vollsachkundelehrgang – IHK Geprüfte/r Schädlingsbekämpfer/in (in Blöcken 9 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang –Schädlingsbekämpfer/in im Gesundheits- und Vorratsschutz (in Blöcken 7 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang – Holz- und Bautenschutz (in Blöcken 6 Wochen),

alle Termine von September bis November

- Fachrechnen – Prüfungsvorbereitung (13./14.12.99),
- Technologie – Prüfungsvorbereitung (21.5./16.12.99),
- Sachkundelehrgang Pflanzenschutz mit staatl. Prüfung (29./30.9.),
- Umsetzen von Hornissen (16./17.9.),
- Gefahrgut-Seminar „Beauftragte Person" (25.10.),
- Sachkundelehrgang gem. § 5 Chemikalienverbots-VO (Inverkehrbringen giftige und sehr giftige Schädlingsbekämpfungsmittel) (27./28.9.),
- Atemschutzunterweisung (Zertifikat gem. ZH 1/701) (13.9.), Erste Hilfe bei Vergiftungen durch Schädlingsbekämpfungsmittel (ärztl. Bescheinigung (Wiesbaden 10.9.99)

Auskunft: Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz, Frankfurter Str. 8, 55545 Bad Kreuznach, Tel.: 06727/93440, Fax: 06727/934444, e-mail: fhtdsm@usa.net, Internet: www.fhtdsm.com

April

Wiesbaden 10.-14.4.

105. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Auskunft:
Frau S. Köhn, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Bettenhaus E5 R17, Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln, Tel.: 0221/478-3505, Fax: 0221/478-3105, e-mail: dgim99@biometrie.uni-koeln.de

Washington, DC 18.-19.4.

Targeting HIV Reservoirs and Reconstituting the Immune System

Keynote Lecture: A. Fauci, National Institute of Health, Bethesda, USA
Themen: Viral Reservoirs, Targeting Cellular Factors, Antiviral Therapy, Cellular Immune Response and Reconstitiution, Genetic Approaches, Immunotherapy, Dendritic Cells, New Insights into HIV Pathogenesis and Therapy
Auskunft: Mrs. Susanne Varga-Braun, Tel.: +1-202-687-9197, Fax +1-202-687-2907, e-mail: svargabraun@hotmail.com

Bad Kissingen 19.-23.4.

Grundkurs „Der Hygienebeauftragte" nach den RKI-Richtlinien 5.3.5

Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, D-97688 Bad Kissingen, Tel./Fax 0971/97565, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

Cannes 22.-25.4.

3rd International Conference on Nutrition and HIV Infection – Metabolic Complications of Antiviral Therapy: Clinical Implications

Auskunft: ASYMPTOTE, Le Green Lotissement – rue des Granges, F-69380 Dommartin, Tel: +33(0)478435127, Fax: +33(0)478435172, e-mail: asymptote@hol.fr
Anmeldung: ECOR, c/o The European Heart House, 2035 route des Colles, Les Templiers – BP 179, F-06903 Sophia antipolis cedex, Tel.: +33(0)492947600, Fax: +33(0)492947601

Bonn 24.4.

IV. Symposium Reise- und Impfmedizin

Das o. g. Symposium wird vom Auswärtigen Amt, Gesundheitsdienst, unter der Schirmherrschaft des Bundesministers des Auswärtigen Joschka Fischer und dem Vorsitz von Dr. Gunther von Laer, Dr. Enno Winkler (Auswärtiges Amt, Gesundheitsdienst) veranstaltet.
Auskunft: Frau S. Wilhelm, Frau I. Gampfer, Auswärtiges Amt, Gesundheitsdienst, Tempelstr. 17, 53113 Bonn, Tel.: 0228/171444, Fax: 0228/174753

Würzburg 26.-27.4.

3. Kurs und Intensivtraining für kosten- und umweltbewußtes Hygienemanagement im Krankenhaus

Veranstalter: Beratungszentrum für neue Standards im Hygienemanagement, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Direktor: Prof. Dr. med. F. Daschner, Universitätsklinikum Freiburg, Breisacher Str. 60, 79106 Freiburg
Auskunft: Frau Doris Federer, Frau Waltraud Schleipen, Tel.: 0761/270-5498/97, Fax: 0761/270-5492

Mai

Tübingen

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen

30.4.-1.5.1999 / Weiterbildung zum Supervisor/Praxisberater: Auswahlseminar (PIV.01):

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
12.5.-15.5.: Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 2. Jahr (PIII.6)
Zielgruppe: Absolventen des ersten Jahres der Weiterbildung zum Supervisor/Praxisberater: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen, Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstraße 5, D-72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76549, -75010, -76872, Fax: 07071/29-5990, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Marrakech/Morocco 23.-28.5.
International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers
Themen: Cancers of Immunosuppresses Hosts / Comparative Retroviral Leukemogenesis / Comparative Retroviral Immunosuppression / Virology of HIV / Virology of Animal Retroviruses / Human T-Cell Leukemia Viruses / Human Herpes Viruses / Other Immunosuppressive and Oncogenic Viruses / Cytokines and Growth Factors / Gene Rearrangement and Leukemogenesis / Signal Transduction / Tumor Suppressor Genes / Pathogenesis of HIV Disease / Pathogenesis of Animal Retroviral Diseases / Therapies for AIDS-Related Opportunistic Infections / Gene Therapy / Molecular Epidemiology of HIV and HTLV / AIDS in Africa
Auskunft: Secretariat for the International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers, c/o Harvard AIDS Institute, 651 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA, Tel.: +1/617/432-4400, Fax: +1/617/432-4545, e-mail: khensle@hsph.harvard.edu web-site: www.hsph.harvard.edu/Organization/hai/home_pg.html

Mailand 28.-29.5.
3. European Seminar on HIV and Hepatitis in Prison
Auskunft Scientific Institute of The German Medical Assoiation (WIAD e.V.), Godesberger Allee 54, D-53175 Bonn, Tel.: 0228/8104-155, Fax: 0228/8104-155, e-mail: WIAD.Weilandt@t-online.de

Juni

■ Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
5.-6.6.1999 Weiterbildung im Autogenen Training (AT3)
11.-12.6.1999 Methoden der Gestalttherapie; Gestalttherapie und Körper (G2)
18.-19.6.1999 Psychodrama für die Arbeit in Gruppen (T2)
Auskunft: WiT-Wissenstransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, 76872, Fax: 07071/295051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Essen 2.-6.6.
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470, Fax: 0234/509-3472, 3445, e-mail: n.brockmeyer@derma.de

Montréal/Québec/Canada 6.-10.6.1999
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada, Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945, e-mail: info@eventsintl.com

■ Bad Kissingen 14.-18.6.
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte“ nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

■ Tampere, Finland 18.-21.6.
ECEAR'99 The Fourth European Conference on Experimental AIDS Research
Auskunft: ECEAR'99 Tampere Conference Service Ltd., Box 630, FIN-33101 Tampere, Tel.: +358-3-366 4400, Fax: +358-3-222 6440, e-mail: registration@tampereconference.fi

■ Gießen 21.-26.6.
Fortbildungskurs „Der Hygienebeauftragte„ nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Auskunft: Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle (iki), Frau Ritter, Siemensstr. 18, 35394 Gießen, Tel.: 0641/97905, Fax: 0641/9790534

San Diego 23.-26.6.
3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment strategies, San Diego, California, USA
Themen: Fachintegriertes Forum für Suchttherapie, Suchfolgekrankheiten sowiepräklinische und intensivmedizinische Akutversorgung von Suchtnotfällen
Auskunft: Roswitha Lohwieser, Tel.: 08191/125-433, Fax: 08191/125-600, e-mail: r.lohwieser@mi-verlag.de, Internet: http://www.mi-verlag.de

■ Bad Kissingen 25.-26.6.
Aufbaukurs für Hygienebeauftragte/ Hygienefachkräfte
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

San Diego 26.-28.6.
1st International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV
Themen: Clinical overviews, Investigations and Therapy, Lipodystrophy: proposing a case definition.
Auskunft: International Medical Press, 125 High Holborn, London, WC1V 6QA, UK, Tel.: +44(171)4047151, Fax: +44(171)4046946, e-mail: info@intmedpress.co.uk

Juli

Birmingham/GB 4.-7.7.
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK, Tel.: +44(0)1625 664000, Fax: +44(0)1625 664156, e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

Kongreßkalender

August

Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers, Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

■ Langen 9.-11.9.
9th International Paul-Ehrlich-Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergen Extracts
Themen: Current State of Regulation / Standardization and Quality Control of Allergenic Products / Clinical Trials with New and Established Allergen Products/ Recombinant Versus Natural Allergens / Immunomodulation and Immunotherapy
Auskunft: Prof. Dr. D. Haustein, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, D-63225 Langen, Tel.: 06103/772400, Fax: 06103/771258, e-mail: Haudi@pei.de

San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Oktober

Melbourne, 12.-15.10.
16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia
Thema: Counting the Cost of Quality
Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

November

■ München 24.-27.11.
5. Deutscher Kongress für Infektions- und Tropenmedizin
Ständige Konferenz der Infektiologischen Fachgesellschaften (SKIF)
Themen: Erworbene Immundefizienz / moderne Erregerdiagnostik / enterale Infektionen / Erregertoxine / Malaria, Infektionen im Kindesalter und Alter / neue Infektionshypothesen / neue Impfstrategien und –entwicklungen / urogenitale Infektionen / Mykobakteriosen / SIRS / Sepsis und Schock / Reisemedizin / HIV/AIDS / aktuelle antimikrobielle Chemotherapie / importierte Infektionen/ Tropenmedizin / neues in der Hepatitistherapie / Impfungen / neue Erreger / Pilzinfektionen / sexuell übertragbare Krankheiten (STD) / resistente Infektionserreger / Parasitosen / zentralnervöse Infektionen / antivirale Therapie, Infektionsimmunologie / Trinkwasser und Infektion
Auskunft: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), c/o Campus Virchow-Klinikum der Charité, Medizin. Klinik/ Infektiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030/450536-38 oder-58, Fax: 030/45053911, e-mail: DKITM5@charite.de, Internet: http://www.DKITM5.mhn.de

Dezember

Florenz 2.-5.12.
4th International Workshop on HIV, Cells of Macrophage Lineage, and other Reservoirs
Themen: Cells and Organs Reservoirs of HIV, HIV Dynamics in Reservoirs, Role of Macrophage Tropism in the Pathogenesis of HIV Infection, Chemokines/Chemokine Receptors and HIV Replication in Macrophages, Immunological Disfunctions Driven by HIV-Infection of Macrophages, Opportunistic Infections and HIV-Infection of Macrophages, Lentiviral Infection of the Central Nervous System, Dendritic Cells and HIV Transmission, Therapy of HIV Infection in Reservoirs
Auskunft: EAC s.r.l., Corso Lodi, 24, I-20135 Milan, Tel.: +39 02 59902320, Fax: +39 02 59900758, e-mail: eacsrl@tin.it

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 4 • April 1999

Bekanntmachungen

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Herstellung kontaminationssicherer Schlauchverbindungen bei Blutbeuteln. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit 366

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe 367

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 366 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Herstellung kontaminationssicherer Schlauchverbindungen bei Blutbeuteln

Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

In seiner Sitzung am 2. Dezember 1998 hat der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit die folgende Stellungnahme (S4) verabschiedet:

Die Herstellung spezieller zellulärer Blutkomponenten erfordert Schlauchverbindungen, die Schutz vor mikrobieller Kontamination bieten. Beispiele sind das Zufügen von Waschlösungen, das Abfüllen kleiner Einheiten für die Pädiatrie und das Poolen von Random-Thrombozyten-Konzentraten. Für diese Zwecke wird in zunehmendem Maße das „Sterile Docking" eingesetzt. Das Prinzip der gegenwärtig verfügbaren Methoden besteht darin, zwei zu verschweißende Blutbeutel-Schläuche mit einem stark erhitzten Messer (260–320°C) zu trennen und damit gleichzeitig die Schlauchenden verschlossen zu halten. Vor der Entfernung des Messers werden die Schlauchenden aufeinander zugeführt und miteinander verschweißt.

Bei der Anwendung dieser Technik sind folgende Bedingungen einzuhalten:

1. Beachtung der Gerätehersteller-Angaben und regelmäßige Wartung der Geräte.
2. Bestätigung der Kompatibilität der zu verschweißenden Schläuche durch deren Hersteller (z.B. Materialzusammensetzung, Lumen, Wandstärke).
3. Einsatz von geschultem und speziell eingewiesenem Personal.
4. Verschluß des Schlauches nach erfolgtem Transfer der Blutkomponente mit üblichen Schweißtechniken und anschließend Abtrennen des Schlauchstückes, das die Schweißnaht enthält.
5. Prüfung jeder Schweißnaht auf Dichtigkeit nach dem Abtrennen. Erweist sich die Naht als undicht, sind die transferierten Produkte zu verwerfen.

Bei Einhaltung der genannten Bedingungen entsteht kein zusätzliches Risiko einer mikrobiellen Kontamination.

Die Stellungnahme wurde erarbeitet von der Untergruppe „Mikrobiologische Untersuchungen im Blutspendewesen": Dr. Th. Montag-Lessing (Federführung); Dr. Bärbel Baumann, PD Dr. W. Däubener, PD Dr. Renate Dörner, Prof. Dr. M. Exner, Dr. Ludmila Krizek, Dr. Heike Lange, Prof. Dr. H. Trobisch, Dr. Gabriele Walther-Wenke, Dr. E. Werner und mit Unterstützung durch Dr. J. Hoch
Für den Arbeitskreis Blut:
Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender
Prof. Dr. R. Kroczek, Geschäftsführer

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 367–374 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Instituts für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe

Die Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) hat auf ihrer 4. Sitzung 1998 für folgende Stoffe Wassergefährdungsklassen (WGK) festgelegt:

Umstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WKG (alt)	WGK
8014-95-7	Oleum	331	2	1
68987-94-0	Pentaerythrittetrafettsäureester (C6–C10)	770	0	1

Neueinstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
6580-06-6	Di-tert.-butylperoxyazelat	1921	2

Bestätigungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
1344-09-8	Kieselsäure, Natriumsalz[14]	1314	1
	Schmieröle auf Mineralölbasis (Grundöle, unlegierte, außer dunkle Prozeßöle; obere Siedegrenze >400°C)*	435	1
	Schmieröle auf Mineralölbasis (legierte, emulgierbare und nicht emulgierbare, obere Siedegrenze >400°C)*	436	2
92045-14-2	Heizöl, schwer*	443	1
	Isolieröle auf Mineralölbasis nach DIN 57370 Teil 1 und 2*	802	1

Sonstiges:

* Die KBwS hat entschieden, daß die R45-Einstufung gemäß EU-Richtlinie 67/548/EWG, Anhang 1 der mit einem * markierten Stoffe nicht zu einer Umstufung der Wassergefährdungsklasse führt. Anhand von Elutionsversuchen wurde nachgewiesen, daß eine Gefährdung über den Wasserpfad nicht zu besorgen ist.

[14] *Davon abweichend wird stückige Kieselsäure, Natrium-Salz (Natronstückenglas) mit einem SiO_2: Na_2O-Molverhältnis ≥3,2 in WGK 0 eingestuft.*

Diese Bewertungen werden dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) zur Bekanntmachung in der nächsten Fortschreibung der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vorgeschlagen.

Einsprüche und Rückfragen sind zu richten an: Geschäftsstelle der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) im Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Schichauweg 58, D-12307 Berlin, Postanschrift: Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin

Veröffentlichung LTwS-Nr 28

Der Beirat beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Lagerung und Transport wassergefährdender Stoffe (LTwS), hat veröffentlicht:

Bewertung wassergefährdender Stoffe/Dokumentation des bisherigen Einstufungsverfahrens

Herausgegeben vom Umweltbundesamt Dez. 1998, LTwS-Nr. 28

Die LTwS-Nr. 28 ist über die Geschäftsstelle der KBwS im Umweltbundesamt (Anschrift s.o.) erhältlich.

Verzeichnis der von der Geschäftsstelle der KBwS als nachvollziehbar bestätigten Selbsteinstufungen in Wassergefährdungsklassen (WGK) Stand: 31.12.1998

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
	Polyester aus Adipinsäure, 1,2-Propandiol, Neopentylglykol und Isononanol		5127	1
	Trimethylolpropan ethoxyliert, Reaktionsprodukt mit Kokosfettsäure-mono-, di- und triglycerid		5170	1
	Mono- und Dihexadecyldiphenyloxiddisulfonat, Dinatriumsalze		5217	2
	Borsäure/Monoethanolamin-Glycol-Kondensationsprodukt		5287	1
	N,N-Didecyl-N-methyl-poly(oxyethyl)ammoniumpropionat		5306	2
	Hefe-Pflanzenöl-Kondensat (Produkt Faliten)		5308	1
	4-Methyl-2-pentanone, O, O′, O″-(methyl silylidyne) trioxime		5383	2
	4-Methyl-2-pentanone, O, O′, O″-(ethenyl silylidyne) trioxime		5384	2
	4-Methyl-2-pentanone, O, O′, O″, O‴-(silane tetrayl)tetraoxime		5385	2
50-21-5	2-Hydroxypropionsäure	200-018-0	5265	1
50-45-3	2,3-Dichlorbenzoesäure		5174	2
50-70-4	D-Sorbit	200-061-5	5366	0
52-51-7	2-Brom-2-nitropropandiol-1,3		5204	2
58-85-5	4S,7S,8R-Hexahydro-2-oxothieno[3,4-d]imidazol-4-pentansäure		5330	1
59-47-2	3-(2-Methylphenoxy)-1,2-propandiol		5404	2
67-68-5	Dimethylsulfoxid		5050	1
75-19-4	Cyclopropan		5180	0
75-57-0	Tetramethylammoniumchlorid		5210	2
76-02-8	Trichloracetylchlorid		5136	2
77-62-3	6,6′-Di-(1-methylcyclohexyl)-2,2′-methylendi-p-cresol	201-044-5	5244	1
77-90-7	Acetyltributylcitrat	201-067-0	5228	1
77-93-0	Triethylcitrat	201-070-7	5227	1
79-74-3	2,5-Di-tert.-pentylhydrochinon	201-222-2	5272	3
85-60-9	4,4′-Butylidenbis(6-tert.-butyl-m-cresol)	201-618-5	5239	1
87-69-4	L (+)-Weinsäure		5094	0
87-91-2	Weinsäurediethylester		5022	1
89-39-4	1,4-Dimethoxy-2-nitrobenzol	201-903-4	5138	1
90-80-2	Glucono-delta-Lacton	202-016-5	5225	1
92-74-0	3-Hydroxy-N-(2-ethoxyphenyl)-2-Naphtalincarboxamid		5165	3
94-28-0	Triethylenglykol-di-(2-ethylhexansäure)-ester		5128	1
95-08-9	Di-(2-ethylbuttersäure)-triethylenglykolester		5029	2
97-64-3	Milchsäureethylester		5040	1
97-72-3	2-Methylpropansäureanhydrid		5028	1
97-85-8	2-Methylpropansäure-2-methylpropylester		5021	1
98-11-3	Benzolsulfonsäure	202-638-7	5361	1

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
100-21-0	Terephthalsäure		5100	0
101-02-0	Triphenylphosphit	202-908-4	5342	2
103-76-4	N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin		5202	1
105-08-8	1,4-Cyclohexandimethanol	203-268-9	5260	1
106-51-4	1,4-Benzochinon	203-405-2	5256	3
107-41-5	2-Methyl-2,4-pentandiol		5025	1
107-88-0	1,3-Butylenglykol	203-529-7	5307	0
107-97-1	Sarcosin (N-Methylglycin)		5016	1
108-11-2	4-Methylpentanol-2		5026	1
108-32-7	Propylencarbonat		5046	0
108-65-6	1-Methoxy-2-propylacetat		5033	1
110-71-4	Dimethylglycol		5048	1
111-14-8	n-Heptansäure		5199	1
111-20-6	Sebacinsäure	203-845-5	5370	1
112-11-8	Isopropyloleat	203-935-4	5391	0
112-16-3	Laurinsäurechlorid		5150	1
112-77-6	Ölsäurechlorid		5149	1
115-69-5	2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol	204-100-7	5276	1
119-23-3	2-Nitro-1,4-diethoxybenzol		5137	2
121-27-7	2-Amino-4,4'-dichlordiphenylether	204-460-5	5398	2
121-91-5	Isophthalsäure		5101	0
123-11-5	4-Methoxybenzaldehyd		5182	1
123-81-9	Ethandiol-(bis)-thioglykolat	204-653-4	5158	2
126-13-6	α-D-Glucopyranosid, 6-O-acetyl-1,3,4-tris-O-(2-methyl-1-oxopropyl)-α-D-fructofuranosyl, 6-acetat 2,3,4-tris(2-methylpropanoat)	204-771-6	5267	1
126-71-6	Trisisobutylphosphat		5098	1
126-86-3	2,4,7,9-Tetramethyl-5-decin-4,7-diol		5254	1
126-97-6	Monoethanolaminthioglykolat	204-815-4	5300	1
135-61-5	3-Hydroxy-N-(2-methylphenyl)-2-Naphtalincarboxamid		5166	3
135-62-6	3-Hydroxy-N-(2-methoxyphenyl)-2-Naphtalincarboxamid		5167	2
138-22-7	Milchsäure-n-butylester		5034	1
142-22-3	Diethylenglykolbis(allylcarbonat)		5213	2
149-44-0	Hydroxymethansulfinsäure, Natriumsalz		5047	1
300-92-5	Aluminiumdistearat	206-101-8	5411	0
372-18-9	1,3-Difluorbenzol		5184	2
446-35-5	2,4-Difluornitrobenzol	207-167-0	5399	2
462-06-6	Fluorbenzol	207-321-7	5285	2
526-98-7	2-Keto-L-gulonsäure	208-403-5	1940	1
534-03-2	2-Aminopropan-1,3-diol	208-584-0	5275	1
534-15-6	1,1-Dimethoxyethan		5032	2
539-88-8	Lävulinsäureethylester	200-728-2	5335	2
542-08-5	Isopropylacetoacetat		5031	1
542-55-2	Ameisensäure-2-methylpropylester		5151	1
547-64-8	Milchsäuremethylester		5039	1
557-05-1	Zinkstearat	209-151-9	5173	0
598-56-1	N,N-Dimethylethylamin	209-940-8	5231	2
598-82-3	Milchsäure		5037	1
608-36-6	meso-2,3-Dibrombernsteinsäure		5317	1
612-13-5	2-Cyano-1-chlormethylbenzol		5395	2
617-51-6	Milchsäureisopropylester		5041	1
623-00-7	4-Brombenzonitril	210-764-9	5332	2
623-68-7	Crotonsäureanhydrid		5030	1
626-17-5	Isophthalodinitril	210-933-7	5334	2
646-06-0	1,3-Dioxolan		5035	1
763-69-9	3-Ethoxypropansäureethylester	212-112-9	5257	1
770-35-4	1-Phenoxy-2-propanol	212-222-7	5043	1
839-90-7	Trishydroxyethylisocyanurat		5089	1
924-50-5	Dimethylacrylsäuremethylester		5027	1

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
1072-35-1	Bleistearat	214-005-2	5352	2
1118-84-9	Acetessigsäureallylester		5091	2
1309-42-8	Magnesiumhydroxid		5209	1
1309-48-4	Magnesiumoxid		5208	1
1313-99-1	Nickeloxid	215-215-7	5368	2
1314-98-3	Zinksulfid		5229	0
1477-55-0	1,3-Bis(aminomethyl)benzol	216-032-5	5264	2
1493-27-2	2-Fluornitrobenzol		5396	2
1569-02-4	1-Ethoxy-2-propanol		5042	1
1635-61-6	5-Chlor-2-nitro-1-aminobenzol		5397	3
1671-18-7	2-Chlor-4-(methylsulfonyl)toluol		5073	2
1843-03-4	1,1,3-Tris(2-methyl-4-hydroxy-5-tert.-butylphenyl)butan	217-420-7	5240	1
1948-33-0	2-tert.-Butylbenzol-1,4-diol	217-752-2	5255	2
2008-75-5	N-(2-Chlorethyl)piperidin hydrochlorid	217-920-5	5408	2
2042-37-7	2-Brombenzonitril	218-045-1	5333	2
2224-33-1	2-Butanone, O,O',O''-(ethenylsilydyne)-trioxime		5402	1
2372-82-9	N,N-Bis(3-aminopropyl)dodecylamin	219-145-8	5273	2
2403-88-5	4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin	219-291-2	5304	2
2403-89-6	4-Hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin	219-292-8	5303	2
2517-43-3	3-Methoxy-1-butanol		5017	1
2997-92-4	2,2' Azobis(2-methylpropionamidin)dihydrochlorid	221-107-0	5314	2
3031-98-9	2-Keto-L-gulonsäuremethylester		1941	1
3586-55-8	[1,2-Ethandiylbis(oxy)]bis-methanol		5222	2
3724-65-0	Crotonsäure	223-077-4	5268	1
3746-39-2	Dodecylthioglykolat	223-138-5	5160	2
4169-04-4	2-Phenoxy-1-propanol		5044	2
4316-73-8	N-Methylglycin, Natriumsalz		5148	1
4433-79-8	N-(2,5-Dimethoxy-4-chlorphenyl)-acetoacetamid		5168	1
4435-53-4	3-Methoxy-n-butylacetat		5020	1
4645-32-3	Vinylphosphonsäuredimethylester		5186	2
5204-74-0	Triethylammoniumacetat		5114	1
5421-46-5	Ammoniumthioglykolat	226-540-9	5245	2
6289-46-9	3,6-Dihydro-2,5-dihydroxyterephthalsäuredimethylester		5120	1
6386-39-6	Methyl-3-(3-tert.-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)propionat	403-270-1	5274	3
6388-47-2	2-Amino-3-chlorbenzoesäure		5175	1
6574-99-8	3,4-Dichlorbenzonitril	229-494-8	5331	2
6606-59-3	1,6-Hexandioldimethacrylat	229-551-7	5309	1
6683-19-8	Tetrakis[methylen(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-hydrocinnamat)]methan		5103	1
6818-37-7	N,N,N-Tris(2-hydroxyethyl)-N-octadecyl-1,3-diaminopropandihydrofluorid		5181	2
6846-50-0	1-Isopropyl-2,2-dimethyltrimethylendiisobutyrat		5152	1
7173-51-5	N,N-Didecyl-N,N-dimethylammoniumchlorid	230-525-2	5302	2
7195-44-0	Diglycidterephthalat	230-565-0	5251	2
7237-83-4	Triglycidyltrimellitat	230-538-7	5250	2
7340-90-1	2-Methyl-5-tert.-butyl-thiophenol		5144	2
7722-88-5	Tetranatriumdiphosphat		5096	1
7778-85-0	Dimethylpropylenglycol		5049	1
8001-26-1	Kolophonium, Zinksalz in Leinöl		5086	1
8017-16-1	Polyphosphorsäure		5102	1
9002-89-5	Vinylacetat, Polymer mit Vinylalkohol, teil- und vollverseift		5095	1
9003-11-6	Ethylenoxid, Polymer mit Propylenoxid		5369	1
9004-57-3	Ethylcellulose		5291	1
9004-62-0	Hydroxyethylcellulose		5097	1
9004-64-2	Hydroxypropylcellulose		5290	1
9004-65-3	Methylhydroxypropylcellulose		5294	1
9004-67-5	Methylcellulose		5292	1
9004-70-0	Nitrocellulose		5357	0
9004-96-0	Ölsäure, ethoxyliert		5146	2
9010-69-9	Kolophonium, Zinksalz in Leinöl		5086	1

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
9010-89-3	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
9032-42-2	Methylhydroxyethylcellulose		5293	1
9046-10-0	α,ω-Diaminopolypropylenglycol (Molekulargewicht: 200 bis 2000)		5315	2
9049-71-2	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
9051-51-8	Mono- und Diglykole (C2 und C3), Polymere mit Propylenoxid oder Propylenoxid/Ethylenoxid, Molmasse 500–3800		5340	1
9080-04-0	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
9082-00-2	Triole (Glycerin oder 1,1,1-Trimethylolpropan), Polymere mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Molekularmasse 180–6000		5343	1
9084-06-4	Natrium-Naphthalinsulfonat, polymerisiert mit Formaldehyd		5153	1
10025-87-3	Phosphortrichloridoxid		5171	1
10026-13-8	Phosphorpentachlorid		5197	1
10039-54-0	Hydroxylammoniumsulfat		5092	2
10051-45-3	Heptansäure, Natriumsalz	233-180-6	5372	1
10101-97-0	Nickel(II)sulfat		5270	2
10220-46-9	Octadecylthioglykolat	233-533-4	5301	2
10377-48-7	Lithiumsulfat		5004	1
10563-26-5	N,N'-Ethylen-bis-1,3-propandiamin		5176	2
10563-29-8	N'-(3-Aminopropyl)-N,N-dimethyl-1,3-propandiamin	234-148-4	5316	1
10605-21-7	2-(Methoxycarbonylamino)-benzimidazol		5179	3
11138-66-2	Xanthan (Rhodopol 23)		5156	1
12065-90-6	Bleisulfat, tetrabasisch	235-067-7	5338	2
12141-20-7	Bleiphosphit, dibasisch	235-252-2	5337	2
12202-17-4	Tetrableitrioxidsulfat	235-380-9	5336	2
12280-03-4	Dinatrium-octaborat-tetrahydrat	234-541-0	5252	1
12578-12-0	Bleistearat, dibasisch	235-702-8	5353	2
15432-85-6	Natriumantimonat-V		5289	3
15773-55-4	Bleilaurat	239-869-8	5354	2
15909-83-8	3-Hydroxy-1-propansulfonsäure	240-051-8	5232	1
16102-99-1	C.I. Reactive-Blue		5001	1
16111-27-6	S-Dimethylamino-ethyl-isothioharnstoff-dihydrochlorid	240-281-9	5407	2
16958-92-2	Ditridecyladipat		5278	1
17865-32-6	Cyclohexylmethyldimethoxysilan		5200	1
19321-40-5	Pentaerythritoltetraoleat	242-960-5	5388	0
21282-97-3	2-Methylacrylsäure-2-(3-oxo-butyryloxy)-ethylester	244-311-1	5258	1
21645-51-2	Aluminiumhydroxid		5220	0
22984-54-9	2-Butanone,O,O',O''-(methylsilydyne)-trioxime		5401	1
23128-74-7	N,N'-1,6-Hexandiylbis(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzol-propanamid	245-442-7	5243	2
24448-20-2	Bisphenol-A-ethoxylat(2)dimethacrylat		5115	1
24623-77-6	Aluminiumoxidhydroxid		5221	0
24634-61-5	Kaliumsorbat		5071	0
24938-37-2	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
24969-11-7	Kondensationsprodukt aus Recorcin und Formaldehyd, wasserhaltig		5394	2
24991-55-7	Polyethylenglykoldimethylether		5109	1
25086-89-9	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer		5099	1
25103-09-7	i-Octylthioglykolat	246-613-9	5161	2
25103-87-1	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
25135-25-5	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
25151-96-6	Pentaerythritdioleat		5140	0
25212-19-5	Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Adipinsäure, Diäthylentriamin und Epichlorhydrin		5192	2

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
51591-75-4	cis-1,3-Dibenzyl-2-oxoimidazolidin-4,5-dicarbonsäure		5318	1
52624-57-4	Triole (Glycerin oder 1,1,1-Trimethylolpropan), Polymere mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Molekularmasse 180–6000		5343	1
52625-13-5	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
52829-07-9	Dekandisäure-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-ester	258-207-9	5235	3
52972-89-1	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
53250-83-2	2-Chlor-4-(methylsulfonyl)benzoesäure		5074	2
53637-25-5	Mono- und Diglykole (C2 und C3), Polymere mit Propylenoxid oder Propylenoxid/Ethylenoxid, Molmasse 500–3800		5340	1
53980-88-4	2-Cyclohexene-1-octanoic acid, 5 (or 6)-carboxy-4-hexyl		5201	1
54272-29-6	Triethylammoniumschwefelsäure		5110	1
54365-26-3	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
54839-24-6	Ethoxypropylacetat		5036	2
55589-62-3	6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid, Kaliumsalz		5112	1
56486-58-9	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
56731-02-3	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
56744-60-6	Bisphenol-A-ethoxylat(4)dimethacrylat		5116	1
58050-75-2	Copolymer aus Acrylnitril und Styrol in einem Polyetherol aus Propylenoxid und/oder Ethylenoxid		5349	1
60608-99-3	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
61788-95-2	Dimethylstearylamin		5070	2
61791-12-6	Präwozell ER 40 (Rizinusöl, ethoxyliert mit 40 EO-Einheiten)		5064	1
61791-12-6	Sconatal E 10 (Rizinusöl, ethoxyliert mit 10 EO-Einheiten)		5065	1
62125-22-8	Pentaerythritoltetraisostearat	263-423-1	5382	1
64091-34-5	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
64742-13-8	Druckfarbenöle (nicht als krebserzeugend (R 45) gekennzeichnet)	265-113-1	5350	1
65447-77-0	Poly-(-N-beta-hydroxyethyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-hydroxy-piperidyl -succinat)		5233	1
65997-04-8	Kolophonium, fumarisiert (30%ige Dispersion in Wasser)		5085	1
66441-23-4	Fenoxapropethyl		5135	2
67462-10-6	Mono- und Diglykole (C2 und C3), Polymere mit Propylenoxid oder Propylenoxid/Ethylenoxid, Molmasse 500–3800		5340	1
68002-79-9	Fettsäuren, C14-18 und C16-18 ungesättigt, Triester mit Trimethylolpropan		5380	0
68201-59-2	Kolophonium, fumarisiert, Natriumsalz 50% in Wasser		5083	1
68201-60-5	Kolophonium, maleiniert, Natriumalz 50% in Wasser		5084	1
68334-62-3	Oxa-phospholanglykolester		5108	1
68424-40-8	2-Ethylhexanolester von Dimerfettsäure		5393	1
68441-63-4	Methylhydroxyethylcellulose, Reaktionsprodukt mit Glyoxal		5358	1
68541-50-4	Fettsäuren C18 gesättigt, verzweigt Ester mit Trimethylolpropan	271-347-5	5387	1
68552-19-2	Neopentylglykol/2-Ethylhexanolester von Dimerfettsäure		5392	1
68610-51-5	4-Methylphenol, Reaktionsprodukte mit Dicyclopentadien und Isobutylen	271-867-2	5241	1
68649-11-6	1-Decen, Dimer, hydriert		5279	1
68891-38-3	Fettalkohol(C12/14)polyglycolether(30 EO)sulfat, Natriumsalz		5365	2
68920-66-1	Fettalkohole, C16-18 und C18 ungesättigt, ethoxyliert (2-EO)		5266	1
69011-06-9	Bleiphthalat, dibasisch	273-688-5	5351	2
74623-74-8	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
78948-87-5	Magnesiummonoperphthalat		5215	1
80455-45-4	Cetylhydroxyethylcellulose		5296	1
80584-91-4	6,6',6''-(1,3,5-Triazin-2,4,6-triyltriimino)trihexansäure	279-505-5	5409	1
84238-40-4	n-Alkyl(C14-C12)-thioglykolat	282-495-5	5159	2

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
51591-75-4	cis-1,3-Dibenzyl-2-oxoimidazolidin-4,5-dicarbonsäure		5318	1
52624-57-4	Triole (Glycerin oder 1,1,1-Trimethylolpropan), Polymere mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Molekularmasse 180–6000		5343	1
52625-13-5	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
52829-07-9	Dekandisäure-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-ester	258-207-9	5235	3
52972-89-1	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
53250-83-2	2-Chlor-4-(methylsulfonyl)benzoesäure		5074	2
53637-25-5	Mono- und Diglykole (C2 und C3), Polymere mit Propylenoxid oder Propylenoxid/Ethylenoxid, Molmasse 500–3800		5340	1
53980-88-4	2-Cyclohexene-1-octanoic acid, 5 (or 6)-carboxy-4-hexyl		5201	1
54272-29-6	Triethylammoniumschwefelsäure		5110	1
54365-26-3	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
54839-24-6	Ethoxypropylacetat		5036	2
55589-62-3	6-Methyl-3,4-dihydro-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid, Kaliumsalz		5112	1
56486-58-9	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
56731-02-3	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
56744-60-6	Bisphenol-A-ethoxylat(4)dimethacrylat		5116	1
58050-75-2	Copolymer aus Acrylnitril und Styrol in einem Polyetherol aus Propylenoxid und/oder Ethylenoxid		5349	1
60608-99-3	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
61788-95-2	Dimethylstearylamin		5070	2
61791-12-6	Präwozell ER 40 (Rizinusöl, ethoxyliert mit 40 EO-Einheiten)		5064	1
61791-12-6	Sconatal E 10 (Rizinusöl, ethoxyliert mit 10 EO-Einheiten)		5065	1
62125-22-8	Pentaerythritoltetraisostearat	263-423-1	5382	1
64091-34-5	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
64742-13-8	Druckfarbenöle (nicht als krebserzeugend (R 45) gekennzeichnet)	265-113-1	5350	1
65447-77-0	Poly-(-N-beta-hydroxyethyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-hydroxy-piperidyl -succinat)		5233	1
65997-04-8	Kolophonium, fumarisiert (30%ige Dispersion in Wasser)		5085	1
66441-23-4	Fenoxapropethyl		5135	2
67462-10-6	Mono- und Diglykole (C2 und C3), Polymere mit Propylenoxid oder Propylenoxid/Ethylenoxid, Molmasse 500–3800		5340	1
68002-79-9	Fettsäuren, C14-18 und C16-18 ungesättigt, Triester mit Trimethylolpropan		5380	0
68201-59-2	Kolophonium, fumarisiert, Natriumsalz 50% in Wasser		5083	1
68201-60-5	Kolophonium, maleiniert, Natriumalz 50% in Wasser		5084	1
68334-62-3	Oxa-phospholanglykolester		5108	1
68424-40-8	2-Ethylhexanolester von Dimerfettsäure		5393	1
68441-63-4	Methylhydroxyethylcellulose, Reaktionsprodukt mit Glyoxal		5358	1
68541-50-4	Fettsäuren C18 gesättigt, verzweigt Ester mit Trimethylolpropan	271-347-5	5387	1
68552-19-2	Neopentylglykol/2-Ethylhexanolester von Dimerfettsäure		5392	1
68610-51-5	4-Methylphenol, Reaktionsprodukte mit Dicyclopentadien und Isobutylen	271-867-2	5241	1
68649-11-6	1-Decen, Dimer, hydriert		5279	1
68891-38-3	Fettalkohol(C12/14)polyglycolether(30 EO)sulfat, Natriumsalz		5365	2
68920-66-1	Fettalkohole, C16-18 und C18 ungesättigt, ethoxyliert (2-EO)		5266	1
69011-06-9	Bleiphthalat, dibasisch	273-688-5	5351	2
74623-74-8	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
78948-87-5	Magnesiummonoperphthalat		5215	1
80455-45-4	Cetylhydroxyethylcellulose		5296	1
80584-91-4	6,6',6''-(1,3,5-Triazin-2,4,6-triyltriimino)trihexansäure	279-505-5	5409	1
84238-40-4	n-Alkyl(C14-C12)-thioglykolat	282-495-5	5159	2

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	EINECS-Nummer	Kenn-Nummer	WGK (selbst)
85005-23-8	Fettsäuren, -C16-C18 und C18-ungesättigt linear und verzweigt, Ester mit Trimethylolpropan	284-956-6	5381	1
85186-89-6	Fettsäuren, C8-18 und C18-ungesättigt, Ester mit Trimethylolpropan	286-075-2	5262	1
85214-48-8	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
85338-22-3	1,2-Propandiylbis(oxy)-bis-methanol		5216	2
85566-90-1	Alkylmethacrylate, C10–C20, linear und verzweigt	287-701-7	5310	2
86014-69-9	Remazol-Blau 3 R neu		5002	1
90268-59-0	Bleifumarat, pentabasisch	290-862-6	5339	2
91995-81-2	Di-(talgcarboxyethyl)-hydroxyethyl-methylammonium-methosulfat		5063	2
92257-34-6	Phosphorige Säure, C13–C15-Alkylnonylphenyltriester	296-123-4	5248	2
92332-16-6	C13-C14-Alkyl-2,3 (oder 3,4)-dimethylbenzolsulfonsäure, Natriumsalze		5283	3
92815-97-9	1-Propansulfonsäure, 2-Methyl-2-((1-oxo-2-propenyl)amino)-, Mononatriumsalz, Polymer mit 1-Ethenyl-2-pyrrolidon und 2-Propenamid		5360	1
92908-31-1	Phosphorige Säure, gemischte 2-(2-Butoxyethoxy)ethyl und Nonylphenylester	296-659-9	5249	2
93821-14-8	n/iso-C13/C15-Aldehyd		5132	2
94086-71-2	Orthoborsäure, Verbindung mit 2-Aminobutan-1-ol	301-860-2	5286	1
94087-08-8	Tetradodecyloxybis(1-methylethylen)bisphosphit	301-900-9	5247	1
98585-03-6	Adipinsäure, Polymer mit Bernsteinsäure, Glutarsäure und Ethylenglykol		5348	1
101012-97-9	Ditridecylamin		5082	2
103112-35-2	Ethyl-1-(2,4-dichlorphenyl)-5-trichloracetyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat		5139	2
103170-24-7	Methylhydroxypropylcellulose, Reaktionsprodukt mit Glyoxal		5359	1
103513-10-6	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1
115035-49-9	Phosphorigsäure, 2-(2-((Bis(isodecyloxy)phosphino)oxy)propoxy)-1-methylethylisodecylphenylester	310-149-6	5246	1
125997-21-9	Phosphoroxychlorid-Resorcinol-Copolymer-Phenylester		5412	2
128977-58-2	Polyesterole aus Adipinsäure, Phthalsäure und/oder iso-Phthalsäure mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 470–1000		5347	1
138265-88-0	Dodecabor-tetrazink-docosaoxid-heptahydrat	235-804-2	5253	1
142702-41-8	Formaldehyde, polymer with 2-pyrrolidinone, calcium salt		5379	1
146109-61-7	Adipinsäure, Polymere mit mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, Molekularmasse 800–2800		5346	1
149749-62-2	Zink (4:1) borat, Monohydrat		5259	1
156145-66-3	4-Methyl-2-pentanone, O, O'-(methyl vinyl silylene) dioxime		5386	2
179600-07-8	Didecylpolyethylammoniumborat		5362	3
181183-34-6	Polyetherole aus Saccharose, Sorbit, Glycerin, Diethylenglykol und/oder Pentaerythrit mit Propylenoxid, Molekularmasse 400–800		5345	1

Hinweis:
Alle WGK-Einstufungen werden laufend aktualisiert im Internet unter http://www.umweltbundesamt.de/wgk.htm veröffentlicht und können dort eingesehen werden!

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 375-376 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Jürgen Knobloch • Universitätsklinikum Tübingen

Geschichte und Zukunft der Reisemedizin

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

um die Bedeutung ihres Betätigungsfeldes zu unterstreichen, bemühen die Protagonisten der Reisemedizin gern den in den letzten Jahren und Jahrzehnten zunehmenden internationalen Reiseverkehr. Tatsächlich wird aber die Reisemedizin mit ihren epidemiologischen sowie individualprophylaktischen und -therapeutischen Aspekten schon seit Jahrtausenden als besonderes Fach ausgeübt, wenn auch mit sehr unterschiedlichen Schwerpunkten. Während Reisemediziner der antiken seefahrenden Völker ganz überwiegend Begleiter militärischer Unternehmungen waren und in römischen Diensten als medici duplicarii sogar doppelten Sold erhielten, konzentrieren sich die heutigen reisemedizinischen Aktivitäten vorwiegend auf Gesundheitsrisiken im zivilen Bereich, wenn auch von einigen global agierenden Nationen nach wie vor wesentliche Aspekte der reisemedizinischen Forschung durch ihre miltitärische Einrichtungen wahrgenommen werden.

Die neuere Geschichte der Reisemedizin ist im wesentlichen durch den Infektionsschutz geprägt. Dabei hat sich die Reisemedizin allerdings niemals als eigenständiges Fach etablieren können, sondern ist vielmehr von einem sich am jeweiligen Bedarf orientierenden Netzwerk von Infektiologen, Tropenmedizinern, Arbeitsmedizinern und Behörden ausgeübt worden, im nicht-infektiologischen Bereich auch ergänzt durch die Expertise der Alpin- und Höhenmediziner, Flug- und Tauchmediziner.

Die Ihnen in diesem Heft vorliegenden Beiträge zum Leitthema Reisemedizin unterstreichen die gegenwärtig immer noch hervorragende Bedeutung der Infektionen im internationalen Reiseverkehr. Der Bedarf an einer kontinuierlichen Verbesserung der Strukturierung des Infektionsschutzes, der in einem föderalistischen Gesundheitssystem wie dem unseren nicht immer einfach umsetzbar ist, wird ebenso aufgezeigt wie die Integration der spezifisch deutschen Belange in ein globales infektiologisches Netzwerk mit Hilfe von Empfehlungen, Leit- und Richtlinien. Solche regionalen und internationalen Verordnungen und Abkommen sind seit der venezianischen Quarantäneverordnung zur Bekämpfung der Pest von 1348 erfolgreich für den Infektionsschutz eingesetzt worden. Die im vorliegenden Heft von Fock et al. vorgestellten Richtlinien zum Umgang mit lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionen haben interessanterweise auch nach über 650 Jahren immer noch die Pest zum Gegenstand, wenn auch ergänzt durch die erst in den letzten Jahrzehnten entdeckten direkt übertragbaren viralen hämorrhagischen Fieber.

Weitere hier abgehandelten Infektionskrankheiten wie Malaria und Dengue sind, wenn überhaupt, nur mit Hilfe international koordinierter Maßnahmen unter Einschluß der Vektorbekämpfung und Impfstoffentwicklung einzudämmen. Hierzulande richtet sich das überwiegende Interesse allerdings auf den Individualschutz bei Exposition, insbesondere in tropischen Entwicklungsländern.

Während im arbeitsmedizinischen Bereich eine fachgerechte Betreuung der „unter besonderen klimatischen und gesundheitlichen Belastungen" Exponierten durch den Grundsatz G 35 der berufsgenossenschaftlichen Grund-

Prof. Dr. Jürgen Knobloch
Institut für Tropenmedizin,
Universitätsklinikum Tübingen,
Keplerstr. 15, D-72074 Tübingen

sätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen gewährleistet ist, besteht für die Betreuung privat Fernreisender durchaus noch Optimierungsbedarf. Soweit sie überhaupt ärztlichen Rat suchen, wird diese Klientel schätzungsweise zu über 90 % von niedergelassenen Allgemeinmedizinern betreut, deren reisemedizinische Expertise naturgemäß stark variiert. Spezialisten, wie die Tropenmediziner, werden bei gegenwärtig etwa 50 Millionen deutschen Fernreisenden den reisemedizinischen Bedarf auch in Zukunft nicht decken können. Es wird in diesem Zusammenhang von Ärzten häufig beklagt, daß einheitliche Richtlinien zur reisemedizinischen Beratung in Deutschland fehlen. Die Reisenden beklagen sich zudem über zuweilen stark abweichende Empfehlungen, wenn sie verschiedene Ärzte oder Einrichtungen simultan konsultieren. Obwohl eine komplette Standardisierung reisemedizinischer Maßnahmen wegen individuell unterschiedlicher Risikoeinschätzungen und Anwendungsbeschränkungen von Impfstoffen und Medikamenten wohl nicht möglich ist, so sollte doch verstärkt darauf hingewiesen werden, daß es in Deutschland sehr wohl auch juristisch als verbindlich angesehene reisemedizinische Rahmenempfehlungen gibt, nämlich die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) und die Empfehlungen zur Malariaprophylaxe und zu Reiseimpfungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). Ich hoffe sehr auf einen breiten Konsens über die koordinierte Federführung dieser beiden Institutionen in der Reisemedizin. Ob darüber hinaus eine Zertifizierung oder Weiterbildung von Reisemedizinern anzustreben ist, wird gegenwärtig auch international erörtert.

Ihr Jürgen Knobloch

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 377–380 © Springer-Verlag 1999

S. Ley[1] · U. Quast[1] · S. Reiter[2]
[1] Deutsches Grünes Kreuz, Marburg • [2] Robert Koch-Institut, Berlin

Qualifizierte reisemedizinische Beratung

Bedeutung, Anforderungen, Handlungsbedarf

Zusammenfassung

Die reisemedizinische Beratung und Betreuung gewinnt angesichts der zunehmenden weltweiten Mobilität und der ebenfalls ungebrochenen Reiselust der Deutschen immer mehr an Bedeutung und wird durch neue Impfstoffe, veränderte Reisegewohnheiten und veränderte epidemiologische Ausgangsbedingungen bei einzelnen Erregern immer komplexer. Die qualifizierte reisemedizinische Beratung setzt besonderes Fachwissen und aktuelle, differenzierte Informationen über die Reiseländer voraus. Die Qualität der vielfältigen reisemedizinischen Beratungsangebote weicht in Deutschland stark voneinander ab und für den Reisenden ist oft nicht erkennbar, wer auf diesem Gebiet kompetent berät. Lösungsansätze für eine Verbesserung der Qualität und Transparenz in der reisemedizinischen Beratung bestehen u.a. in der Weiterentwicklung von Qualitätsstandards, in der Zertifizierung sowie öffentlichen Bekanntmachung qualifizierter Beratungsstellen und in einer engeren Zusammenarbeit von Reisebüros, Apotheken und Ärzten.

Der vorliegende Beitrag basiert auf der Zusammenfassung und Aktualisierung ausgewählter Vorträge des Workshops „Reisemedizin in Deutschland – Anforderungen, Defizite und Perspektiven", der am 13./14. Mai 1998 in Berlin stattfand und über dessen wichtigste Ergebnisse im Epidemiologischen Bulletin 25/98 bereits kurz berichtet wurde.

Die Bedeutung qualifizierter reisemedizinischer Beratung

Mit der zunehmenden weltweiten Mobilität gewinnt die Reisemedizin immer mehr an Bedeutung. Mehr als 500 Millionen internationale Flugankünfte werden jährlich verzeichnet, für das Jahr 2000 sind 673 Millionen internationale Ankünfte prognostiziert [1]. Der Trend zum Reisen ist auch bei den Deutschen ungebrochen. 1998 gaben die Bundesbürger rund 83 Milliarden DM im Ausland aus. Statistisch gesehen reist jeder zweite Deutsche einmal im Jahr ins Ausland und jeder 20. Deutsche einmal jährlich ins außereuropäische Ausland, rund 5 Millionen Bundesbürger verbringen ihren Urlaub in den Tropen. Für 1999 erwartet die deutsche Touristikbranche einen Umsatzzuwachs von 5%.

Zu den beliebtesten Reiseländern gehören nach wie vor Spanien, Italien, Österreich, die Türkei und Griechenland, aber auch Tunesien, Marokko und Ägypten. Reisestil und Reiseziele haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Der traditionelle Badeurlaub ist immer noch beliebt, wird aber zunehmend von anderen Tourismusformen wie Studien-, Abenteuer-, Kultur-, Trekking- und Erlebnisreisen abgelöst. Auch die Reiseziele sind spektakulärer geworden, und die Zahl der Fernreisen nimmt kontinuierlich zu. Die medizinische Reiseberatung muß damit eine neue Dimension erreichen. Selbstverständlich bestehen auch bei einer Pauschalreise oder einem Badeurlaub gewisse gesundheitliche Risiken – ein Reisender, der eine Trekkingtour durch Indien plant, muß aber viel umfassender und über wesentlich mehr gesundheitliche Gefahren beraten werden als ein Urlauber, der eine Pauschalreise an die Costa Brava macht. Die qualifizierte reisemedizinische Beratung und Betreuung gewinnt nicht nur an Bedeutung, sie wird durch neue Impfstoffe, veränderte Reisegewohnheiten und veränderte epidemiologische Ausgangsbedingungen bei einzelnen Erregern auch immer komplexer.

Die in Tabelle 1 angegebenen Zahlen belegen, wie wichtig es ist, eine dem Reisestil und Reiseziel angepaßte gesundheitsbezogene Beratung vorzunehmen.

Dr. Sigrid Ley
Deutsches Grünes Kreuz, Im Kilian, Schuhmarkt 4,
D-35037 Marburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 377–380 © Springer-Verlag 1999

S. Ley · U. Quast · S. Reiter

Qualified medical travel advice – importance, requirements, proposals for action

Summary

Travel medicine in Germany is getting more important, but also more complex in view of increasing worldwide tourism, the unbroken keenness of Germans to travel, new vaccines, changed travel habits and the altered epidemiological situation of several infectious agents. Qualified health information requires extensive specialized knowledge and up-to-date, differentiated information about travel destinations. The quality of the manifold counselling services varies considerably, and it is often difficult for the traveller seeking medical advice to make judgements about the quality of counselling. Possible solutions for the improvement of quality and transparancy in this field are seen – amongst others – in the further development of quality standards, the certification and publication of qualified information and in a closer cooperation between travel agencies, pharmacies and physicians.

Tabelle 1
Geschätzte Zahl der Infektionen nach Tropenreisen bezogen auf 100 000 Touristen pro Monat, Angaben der WHO

Reisediarrhoe	30 000–70 000
Malaria	2400
Akute fieberhafte Erkrankungen der Atemwege	1300
Hepatitis A (Hoteltouristen)	300
Gonorrhoe	200
Biß durch tollwutgefährdete Tiere	130
Hepatitis B (längerer Aufenthalt)	80
Typhus (Indien, Nord- und Westafrika)	30
HIV-Infektion	10
Typhus	3
Poliomyelitis (asymptomatisch)	2
Legionellosen (Mittelmeerraum)	1
Cholera	0,2
Paralytische Poliomyelitis	0,07

Quelle: Reisen und Gesundheit 1998, Verlag im Kilian

Bei Reisen in tropische Länder ist die Hepatitis A mit einem durchschnittlichen Erkrankungsrisiko von 0,3% pro Monat die häufigste impfpräventable Krankheit, bei Rucksacktouristen erhöht sich das Risiko auf 2%.

In Südamerika haben im Jahr nach „El niño" die Malariaerkrankungen um 36% zugenommen, durch ökologische und klimatische Veränderungen sind auch das Dengue-Fieber und zahlreiche andere Infektionskrankheiten auf dem Vormarsch. Das Risiko, sich bei Auslandsaufenthalten mit Hepatitis B zu infizieren, besteht hauptsächlich bei Langzeitaufenthalten oder risikoreichem Verhalten wie ungeschützten Sexualkontakten oder intravenösem Drogenkonsum. Die Gefahr einer Infektion mit Tollwut wird von Langzeitreisenden und Rucksacktouristen in südostasiatischen Ländern oft unterschätzt.

„Zwar gibt es keinen 100%igen Schutz vor tropischen Erkrankungen, eine rechtzeitige individuelle und ausführliche Beratung vor Reisebeginn kann das Risiko einer Erkrankung jedoch erheblich reduzieren."

In Deutschland sind neben der Hepatitis A die Malaria, die Shigellose und andere Darminfektionen die häufigsten importierten Infektionskrankheiten. Die Anfang 1998 im Vergleich zum Vorjahreszeitraum fast doppelt so hohen Malariazahlen sind überwiegend auf die Überschwemmungen in Kenia im November/Dezember 1997 zurückzuführen. 1998 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 996 Malaria-Infektionen gemeldet, 20 Personen starben daran. Allein im Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg werden jährlich ca. 1000 Dengue-Fälle diagnostiziert. Bei 20% handelt es sich um Zweitinfektionen, die sehr oft schwerer als die Erstinfektionen verlaufen. Während bei Erwachsenen tödliche Verläufe nicht sehr häufig sind, ist die Sterblichkeit bei Kindern hoch. Kinder sollten wegen des Enhancement-Risikos daher nicht einer erneuten Infektionsgefahr ausgesetzt werden. Zwar gibt es keinen 100%igen Schutz vor tropischen Erkrankungen, eine rechtzeitige individuelle und ausführliche Beratung vor Reisebeginn kann das Risiko einer Erkrankung jedoch erheblich reduzieren.

Reisemedizinische Beratungsangebote in Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland bietet eine Vielzahl von öffentlichen und privaten Institutionen reisemedizinische Beratung und Informationensmaterialien für die Bevölkerung an. Die Angebote reichen von allgemeinen und länderspezifischen Broschüren, Merkblättern, Presseveröffentlichungen, von telefonischer und computergestützer Beratung und Videos bis zur individuellen reisemedizischen Beratung und der Durchführung von Schutzimpfungen bei niedergelassenen Ärzten, Tropeninstituten, Gesundheitsämtern, betriebs-, hafen- und flughafenärztlichen Diensten. Für die reisemedizinische Beratungspraxis wurden Computerprogramme und Informationsmaterialien entwickelt; viele Institutionen bieten Fort- und Weiterbildung für Ärzte und Apotheker auf diesem Gebiet an. Zahlreiche Studien belegen jedoch, daß die Qualität der Beratungsangebote sehr unterschiedlich ist, die reisemedizinischen Empfehlungen voneinander abweichen und teilweise erhebliche Wissensdefizite bei den Beratern bestehen. So ist laut einer Studie der Stiftung Warentest jeder vierte Deutsche vor einer Reise schlecht beraten [2]. Auch die Transparenz der Beratungsangebote läßt in Deutschland zu wünschen übrig, da für den Reisenden nicht erkennbar ist, wer kompetente Beratung auf diesem Gebiet anbietet.

Bei der reisemedizinischen Beratung spielen die niedergelassenen Ärzte eine wichtige Rolle: Laut einer Umfrage des RKI mit Schwerpunkt bei den unter 27jährigen Rucksacktouristen stand der Hausarzt bei der Reiseinformation ganz im Vordergrund [3]. Die Rolle der Apotheker und Reisebüros darf nicht unterschätzt werden, doch stellt sich auch hier die Frage der Qualifikation.

Die Reiseveranstalter sind mit Ausnahme der Gelbfieberimpfbestimmungen nicht zur Aufklärung über gesundheitliche Risiken im Reiseland verpflichtet. Einige Reiseveranstalter haben ihre gesundheitlichen Informationsangebote in den vergangenen Jahren jedoch beträchtlich erweitert und verbessert. Die Rolle der Reiseveranstalter besteht vor allem in einer ersten Information ihrer Kunden auf im Reiseland vorkommende Erkrankungsrisiken und der Motivation zu einer fachmedizinischen Beratung.

Anforderungen an eine qualifizierte reisemedizinische Beratung

Das Verständnis der Reisemedizin hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert: Stand früher die Verhütung der Einschleppung von Krankheiten (Vorsorge öffentlicher Gesundheit), die Feststellung der Tropentauglichkeit und die Behandlung von importierten Krankheiten im Vordergrund, so kommt heute ärztlicher Beratung, Betreuung und Gesundheitsschutz vor beruflichen und privaten Reisen die größere Bedeutung zu (individuelle Vorsorge).

„Die reisemedizinische Beratung setzt besonderes Fachwissen und aktuelle, differenzierte Informationen über die Reiseländer voraus."

Eine qualifizierte Beratung muß ausführlich auf die länderspezifischen (Region, Saison) und individuellen Krankheitsrisiken eingehen, die Sondersitutation einzelner Reisender beachten sowie die Dauer und Art der Reise berücksichtigen. Neben Informationen über Impfungen, die für das Reiseland vorgeschriebenen bzw. empfohlenen sind (inkl. der Überprüfung des Impfstatus für Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis), muß auch über weitere Prophylaxemaßnahmen bei nicht impfpräventablen Krankheiten, die durch Insekten oder Nahrungsmittel und Getränke übertragbar sind, mögliche Unfallgefahren, klimatische Belastungen sowie Sonnen- und Mückenschutz aufgeklärt werden.

Sonstige Prophylaxe

Eine erweiterte Aufklärung zur sonstigen Prophylaxe beinhaltet Themen wie:

- Hitze und Feuchtigkeit
- Sonnenschäden
- Kälteschäden, auch Tag-Nacht-Schwankungen
- Tier-, Schlangen- und Skorpionbisse
- Krankheiten, die durch Baden oder Im-Wasser-Waten in Binnengewässern übertragen werden
- Krankheiten, die beim Baden im Meer entstehen
- Krankheiten, die beim Barfußgehen drohen
- Gesundheitsgefahren bei großen Höhenunterschieden
- Unfälle
- Sexuell übertragbare Erkrankungen

Darüber hinaus muß abgeklärt werden, ob eventuell eine Sondersituation für den Reisenden oder seine Mitreisenden besteht. Hierzu zählen vor allem Reisen von Senioren, die aufgrund des nachlassenden Immunsystems ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten besitzen, Reisen von Schwangeren, chronisch Kranken und Reisen mit Kindern.

Impfung von Schwangeren

Bei einer Schwangerschaft wären folgende Fragen abzuklären bzw. anzusprechen:

- In welchem Schwangerschaftsmonat befindet sich die Patientin?
- Verlief die Schwangerschaft bisher komplikationslos?
- Erst- oder Multipara?
- Muß die Patientin besondere Medikamente einnehmen, die Vorsichtsmaßnahmen oder Kontrollen erfordern?
- Ist die Reise zu verantworten?
- Sind Impfungen erforderlich?
- Ist eine Malariaprophylaxe erforderlich, ggf. besondere Prophylaxe?
- Müssen zur Malariaprophylaxe Standby-Medikamente mitgenommen werden?
- Ist die Schwangere flugtauglich?
- Sind Hinweise auf sonstige Risiken für die Schwangerschaft erforderlich?

Chronisch Kranke

Bei chronischen Erkrankungen wären folgende Themen anzusprechen:

- Unter welcher chronischen Erkrankung leidet der Patient?
- Ist er dennoch reisefähig?
- Ist seine chronische Erkrankung medikamentös gut eingestellt?

- Hat der Patient das Medikament (und evtl. Spritzen) in ausreichender Menge vorrätig?
- Ist der Patient flugtauglich?
- Gibt es Impfungen, die notwendig, aber bei dem Patienten grundsätzlich kontraindiziert sind?
- Sollte der Patient zusätzliche Impfungen (z. B. Influenza, Pneumokokken) erhalten?
- Welche Malariamittel kann der Patient einnehmen?
- Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?
- Sind Hinweise auf sonstige Risiken durch die Medikamente erfolgt?
- Sind Hinweise auf sonstige Risiken durch die Reise erfolgt?

Malaria

Beim Schutz vor Malaria gibt es drei Möglichkeiten: die Expositionsprophylaxe, die Chemoprophylaxe und die Therapie. Das Risiko einer Malariaerkankung ist gemessen am Übertragungspotential und an Art und Resistenzlage des Parasiten in den Tropen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die „ABC-Karte" der WHO wird oft falsch interpretiert. So benötigen beispielsweise über 90% der Reisenden nach Thailand keine Malariaprophylaxe, obwohl Thailand im C-Gebiet liegt. Das Risiko, sich in Touristengebieten Thailands in einer Nacht infektiöse Mückenstiche zuzuziehen, liegt bei 0,003%, dagegen ist das Infektionsrisiko in Tansania (ebenfalls ein C-Gebiet) bei 8–10% infektiöser Anopheles-Mücken extrem hoch.

„Für eine gute reisemedizinische Beratung und Betreuung sind viel Zeit und Wissen erforderlich."

Nutzen-Risiko-Abwägung

Um unter einer vertretbaren Nutzen-Risiko-Abwägung zu einer individuellen Vorbeugeempfehlung zu kommen, muß der Berater die regionalen Bedingungen des Reisegebietes, die Reisesaison und die klimatischen Verhältnisse berücksichtigen und mit der Aufenthaltsdauer, dem Reisestil, möglichen chronischen Krankheiten, der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (z.B. Kinder, Schwangere, ältere Menschen, Immundefiziente), der ärztlichen Versorgung vor Ort und der Compliance des Reisenden korrelieren. Notwendig ist auch der Hinweis, daß bei Auftreten einer verdächtigen Symptomatik, vor allem bei Fieber während und nach einem Aufenthalt in einem Malariagebiet, ein Arzt aufgesucht werden sollte.

Diese Beispiele, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben und beliebig ergänzt werden können, zeigen, daß für eine gute reisemedizinische Beratung und Betreuung viel Zeit und Wissen erforderlich sind, das zunächst erworben und dann regelmäßig aufgefrischt werden muß. Ein detaillierter reisemedizinischer Anamnesebogen für niedergelassene Ärzte, der diese Aspekte differenzierter reisemedizinischer Beratung berücksichtigt, könnte auch als Qualitätssicherungsinstrument eingesetzt werden.

Lösungsansätze zur Verbesserung der reisemedizinischen Beratung

Insgesamt müssen der Weg des Reisenden zu den beratenden Stellen und die Transparenz und Qualität der Beratungsangebote verbessert werden. Eine effektive Prävention auf diesem Gebiet beinhaltet auch das Zugehen auf die Reisenden und verstärkte Werbung für reisemedizinische Beratung.

Lösungsansätze zur Verbesserung der reisemedizinischen Beratung bestehen vor allem:

- In einer verstärkten Zusammenarbeit an der Basis („Reisemedizinisches Dreieck": Reisebüro, Apotheke, Arzt),
- In der Harmonisierung reisemedizinischer Beratungsschemata
- In der Erarbeitung von Qualitätsstandards für die reisemedizinische Beratung und Betreuung sowie der Zertifizierung der Qualfikation,
- In der öffentlichen Bekanntmachung qualifizierter Beratungsstellen,
- In einer stärkeren Einbeziehung von betriebsärztlichen/überbetrieblichen arbeitsmedizinischen Diensten
- In der Vernetzung der relevanten medizinischen Versorgungseinrichtungen und Fachinstitutionen und
- In einer engeren Zusammenarbeit mit den Reiseveranstaltern und Reisebüros.

Durch die weltweit zunehmende Bedeutung des Tourismus müssen neben einer verbesserten reisemedizinischen Beratung und Betreuung auch die Diagnostik und Surveillance reisebedingter Krankheiten verbessert und die internationale Kooperation gestärkt werden.

Literatur

1. Cetron M, Keystone J, Shlim D, Steffen R (1998) **Travelers' Health.** In: Emerging Infectious Diseases. 4 (3): 405
2. Stiftung Warentest (1996) **Haben Schlangen Tollwut?** In: Test 10/96
3. Tiemann F, Grote H, Grote S (1998) **Impfschutz und Infektionsprophylaxe bei Fernreisenden.** Eine schriftliche Befragung von Fernreisenden auf dem Rückflug aus ausgewählten Reisegebieten. In: InfFO II/98, S 18–22

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 381–388 © Springer-Verlag 1999

I. Schöneberg · G. Rasch · L. Apitzsch
Robert Koch-Institut, Berlin

Reisebedingte Erkrankungen in Deutschland

Ergebnisse der Einzelfall-Erhebungen des Robert Koch-Institutes

Zusammenfassung

Personen, die internationale Grenzen überschreiten, sind in besonderem Maße gefährdet, Infektionskrankheiten zu erwerben. Eine Analyse des Auftretens gemeldeter übertragbarer Krankheiten in Deutschland zeigt: Eine große Zahl der Erkrankungen an Typhus, Paratyphus, Shigellose, Trichinose und Brucellose, die in den letzten Jahren in Deutschland zur Meldung kamen, wurde im Ausland erworben. Interventionsmaßnahmen sind vor allem bei den Infektionen des Magen-Darm-Traktes sowie bei den impfpräventablen Krankheiten notwendig.

Schlüsselwörter

Importierte Erkrankungen · meldepflichtige Krankheiten · Typhus · Paratyphus · Shigellose

Importierte Erkrankungen haben in Deutschland hinsichtlich ihrer Aufmerksamkeit bei Bürgern, Medien und Öffentlichkeit einen hohen Stellenwert. Krankheiten können zum einen durch einreisende Ausländer nach Deutschland eingeschleppt werden, zum anderen sind es deutsche Bürger, die die Krankheiten bei einem Auslandsaufenthalt erwerben und nach Deutschland mitbringen.

„Der größte Teil der nach Deutschland importierten Krankheiten wird gegenwärtig durch die Reisetätigkeit von Deutschen eingeschleppt."

Früher spielten vor allem die Gastarbeiter eine wichtige Rolle beim Import bestimmter Krankheiten nach Deutschland. Heute sind es Asylbewerber, Flüchtlinge oder auch Besucher, die Infektionskrankheiten nach Deutschland einführen. Der größte Teil der importierten Krankheiten wird gegenwärtig jedoch durch Deutsche nach Deutschland eingeschleppt. Das betrifft in erster Linie deutsche Touristen, aber auch Geschäfts- und Dienstreisende. Da die Zahl der Reisenden ständig im Wachsen begriffen ist, kommt diesem Personenkreis – hinsichtlich notwendiger Prophylaxe-Maßnahmen – auch zukünftig eine große Bedeutung zu.

Unter den importierten Erkrankungen ist nach wie vor die Malaria von besonderer Wichtigkeit, die mit jährlich ca. 800 bis 1000 Fällen in den letzten Jahren immer mit an vorderer Stelle lagen. Eine zusammenfassende Betrachtung für die Malariasituation in den letzten Jahren in Deutschland ist in einer gesonderten Publikation kürzlich dargestellt worden [1].

Waren einige der heute durch Reisen bedingten Erkrankungen schon immer mit einer Einschleppung aus fremden Ländern verbunden, so kam es bei einer Reihe weiterer Erkrankungen im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einem Wandel. Früher war die Morbidität bestimmter Krankheiten in Deutschland so hoch, daß Importfälle nur eine untergeordnete Rolle spielten. Dazu gehören beispielsweise Typhus und Paratyphus, die besonders in den Nachkriegsjahren in Deutschland sehr häufig waren, aber auch die Shigellose. Heute sind diese Krankheiten in Deutschland selbst relativ selten, so daß Importfälle – mit einem Anteil von 50 % und mehr – eine große Bedeutung erlangt haben.

Es gibt eine Reihe weiterer Erkrankungen, die zu einem mehr oder weniger großen Teil im Ausland erworben

Dr. Irene Schöneberg
Postfach 65 02 80, D-13302 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 381–388 © Springer-Verlag 1999

I. Schöneberg · G. Rasch · L. Apitzsch

Travellers' diseases in Germany

Summary

Persons who cross international boundaries are at increased risk of contracting infectious diseases. An analysis of the reported communicable diseases in Germany shows: A large number of cases of typhoid fever, paratyphoid fever, shigella infections, trichinellosis and brucellosis notified during the last years in Germany originated from foreign countries. Intervention measures are necessary, above all, with regard to gastrointestinal infections and vaccine-preventable diseases.

Key words

Imported diseases · Notifiable diseases · Typhoid fever · Paratyphoid fever · Shigellosis

werden, bei denen wir den genauen Anteil der Importfälle jedoch nicht kennen. Hierzu gehören verschiedene Infektionen des Magen-Darm-Traktes, aber auch bestimmte Hepatitiden – insbesondere die Hepatitis A. Bei weiteren wichtigen Importkrankheiten – wie beispielsweise den Erkrankungen durch Dengue-Virus – wird gegenwärtig nicht einmal die Häufigkeit registriert.

Erfassung reisebedingter Erkrankungen am Robert Koch-Institut (RKI)

Die Erfassung einer Reihe von Krankheiten, darunter auch reisebedingte Erkrankungen, erfolgt laut Meldepflicht gemäß § 3 Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG) im Rahmen von Meldungen an die Gesundheitsämter, die die aggregierten Daten über die Regierungsbezirke und Länder an das RKI weitergeben. Hier wird eine wöchentliche Statistik erstellt, die im „Epidemiologischen Bulletin" regelmäßig veröffentlicht wird. Die im Rahmen der Meldepflicht erhobenen Daten sind auch die Grundlage für die Bundesstatistik, die vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden erhoben wird [2]. Angaben zu Sterbefällen liegen für Deutschland überwiegend aus der Todesursachenstatistik vor [3]. Diese basiert auf der Auswertung der Totenscheine.

Für einige besonders wichtige Erkrankungen führt das RKI – mit Unterstützung der beteiligten Gesundheitsämter – Einzelfall-Erfassungen durch. Das betrifft für die Gruppe der reisebedingten Infektionskrankheiten die in der Übersicht 1 dargestellten Erkrankungen. Anhand spezieller Erhebungsbögen, die für alle in die Einzelfallerhebungen einbezogenen Erkrankungen erarbeitet wurden, werden detaillierte Angaben zum einzelnen Fall – in anonymisierter Form – an das RKI weitergegeben.

Übersicht 1
Bundesweite Einzelfallerfassung von überwiegend reisebedingten Erkrankungen anhand spezieller Erhebungsbogen

- Brucellose
- Cholera
- Diphtherie
- Lepra
- Malaria
- Paratyphus
- Poliomyelitis
- Trichinose
- Typhus
- virusbedingtes hämorrhagisches Fieber

Neben den Angaben zur Malaria, die schon seit den 60er Jahren erhoben werden, liegen im RKI damit für eine Reihe weiterer Krankheiten Ergebnisse aus Sondererhebungen vor. Die Erhebung der detaillierten Angaben zum Einzelfall erfolgt nicht routinemäßig und erfordert deshalb einen relativ hohen Aufwand. In den Gesundheitsämtern gestaltet sich die Zusammenstellung der Angaben teilweise sehr schwierig und langwierig, da zum einen die Mitarbeit verschiedener Ärzte, teilweise auch aus Kliniken und Labors, notwendig ist. Zum anderen erfordert das Ausfüllen der speziellen Erhebungsbögen eine umfangreiche Ermittlungstätigkeit zum einzelnen Erkrankungsfall.

Grundsätzlich muß davon ausgegangen werden, daß bei den im Rahmen von Sondererhebungen erfaßten Erkrankungen nur ein gewisser Ausschnitt abgebildet wird. Eine lückenlose Erfassung aller auftretenden Erkrankungen gelingt – wenn überhaupt – nur bei den wenigsten Infektionskrankheiten. Für einen kleinen Teil von Erkrankungen werden Sondererhebungen nur in einigen Bundesländern durchgeführt, d. h. für bestimmte Infektionskrankheiten werden Angaben zum Einzelfall in den neuen Bundesländern und Berlin gesondert erfaßt. Bei den Reisekrankheiten betrifft das die Shigellosen, aber auch beispielsweise die FSME. Für die FSME existiert allerdings zusätzlich ein spezielles Sentinel-System (s. u.).

Häufigkeit des Vorkommens reisebedingter Erkrankungen in Deutschland

Die reisebedingten Erkrankungen unterscheiden sich erwartungsgemäß hinsichtlich der Häufigkeit ihres Vorkommens in Deutschland. Kommt es bei ei-

nigen der meldepflichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland nur sehr selten zum Auftreten von Erkrankungen, so gibt es eine Reihe von Krankheiten, die in Größenordnungen von 1000 und mehr Erkrankungsfällen pro Jahr registriert werden. In Tabelle 1 sind für das Jahr 1997 die Anzahl der insgesamt gemeldeten Erkrankungsfälle sowie die Zahl der Erkrankungen, bezogen auf 100 000 Einwohner, ausgewiesen.

Im folgenden sollen die im RKI vorliegenden Ergebnisse der bundesweiten Sondererhebungen (in der Reihenfolge der gemeldeten Häufigkeit ihres Auftretens) sowie die nur aus einzelnen Ländern übermittelten Angaben dargestellt werden.

Tabelle 1
In Deutschland gemeldete Erkrankungen 1997

	Zahl der Erkrankungen pro 100 000 Einwohner	Zahl der Erkrankungen insgesamt
Shigellose	2,4	1978
Malaria	1,2	1017
Typhus	0,1	75
Paratyphus	0,1	59
Brucellose	0,03	24
Lepra	0,007	6
Cholera	0,001	1
Hepatitis A	5,6	4614

Tabelle 2
Erkrankungen an Typhus in Deutschland – Zahl der gemeldeten Erkrankungen 1946–1996

Jahr	alte Bundesländer	neue Bundesländer	gesamt
1946	22 406	36 724	59130
1956	2210	1707	3917
1966	1015	359	1374
1976	276	94	370
1986	230	14	244
1996	124	17	141

Typhus und Paratyphus

Typhus und Paratyphus gehören zu den Krankheiten, die in früheren Jahren in größerem Ausmaß in Deutschland auftraten, heute jedoch nur noch in geringerer Anzahl erfaßt werden [2, 4]. Der Verlauf der Erkrankungszahlen beim Typhus, d. h. die früher und heute jährlich registrierten Fallzahlen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Für die Erkrankungen an Typhus liegen Ergebnisse aus Einzelerfassungen anhand eines speziellen Bogens vor, die seit dem Jahr 1996 bundesweit erhoben werden. Die Auswertungen der detaillierten Daten zeigen, daß nur ein geringer Teil der in den Jahren 1996 und 1997 erfaßten Erkrankungen nicht im Ausland erworben wurde (Abb. 1).

Ein großer Teil der Erkrankungen trat nach Asienreisen auf, insbesondere nach Reisen durch Indien und Pakistan (31 bzw. 23 Erkrankungen). Auch Ägypten (20 Erkrankungen) und die Türkei (10 Erkrankungen) gehören zu den Reiseländern, aus denen Erkrankungen an Typhus in größerer Zahl eingeschleppt wurden.

Hinweise auf die Infektionsquelle liegen für den größten Teil der Fälle nicht vor. Auszugehen ist davon, daß insbesondere Wasser oder Lebensmittel Ausgangspunkt für die Infektionen waren. Aus den Sondererhebungen sind auch Angaben über durchgeführte Impfungen gegen Typhus bei den Erkrankten verfügbar. Danach erkrankten in den Jahren 1996/97 sechs Personen trotz vorheriger Impfung (das entspricht ca. 3% der Erkrankten). Für Erkrankungen an Paratyphus ergibt sich hinsichtlich der Infektionsländer ein ähnliches Bild (Abb. 2). Länder Asiens und die Türkei liegen auch beim Paratyphus bei den Herkunftsländern der Infektionen an vorderer Stelle. So hatten im Jahr 1997 13 Erkrankungsfälle ihren Ursprung in Asien, 14 in der Türkei und vier in anderen europäischen Ländern.

Brucellose

Auch bei der Brucellose kam es in den zurückliegenden Jahren zu gravierenden Veränderungen[5]. Dies betrifft zum einen die Zahl der auftretenden Erkrankungen (Abb. 3), zum anderen die Herkunft der Infektionen. Früher bestand in Deutschland eine enge Verbindung zwischen den Infektionen beim Tier und den Erkrankungen des Menschen. Im Zusammenhang mit der Sanierung der deutschen Tierbestände kam es zu immer weniger Erkrankungen, die auf den Kontakt zu einheimischen Tieren zurückgeführt werden konnten. Heute werden Erkrankungen an Brucellose zu einem großen Teil durch Lebensmittel verursacht, die ihren Ursprung im Ausland – oft in Ländern des südlichen Europa – haben, oder dort verzehrt wurden (Abb. 4). Insgesamt 17 Erkrankungen wurden von 1995 bis 1997 aus der Türkei importiert. Weitere Importländer waren unter anderem Irak (vier), Kasachstan (zwei), Frankreich (zwei), Mazedonien, Syrien (zwei), Spanien (zwei) und Portugal (drei). Einzelne Erkrankungen hatten ihren Ursprung jedoch auch in Afrika (Kenia, Marokko, Somalia) oder in Amerika.

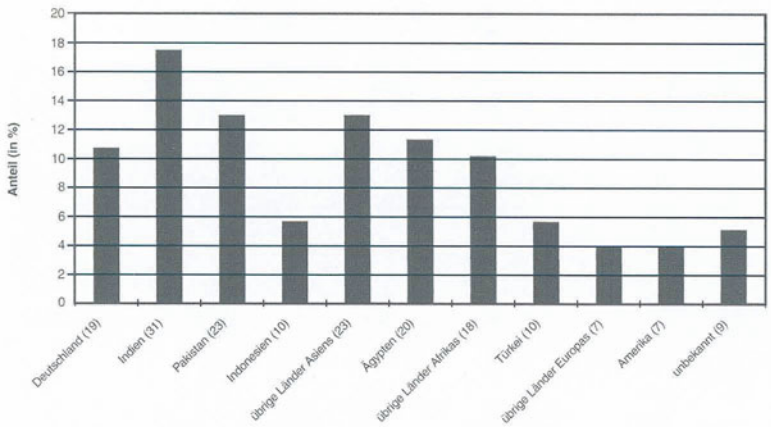


Abb. 1 ▲ **Typhus in Deutschland 1996/97 – vermutetes Land der Infektion**

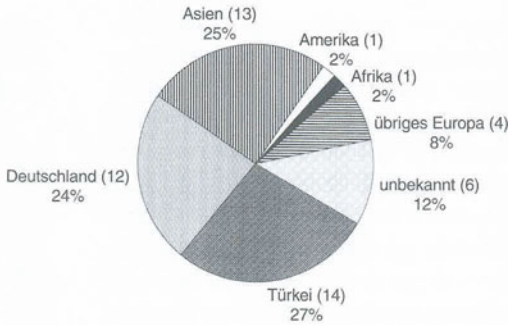


Abb. 2 ▲ **Paratyphus in Deutschland 1997 – vermutetes Infektionsgebiet**

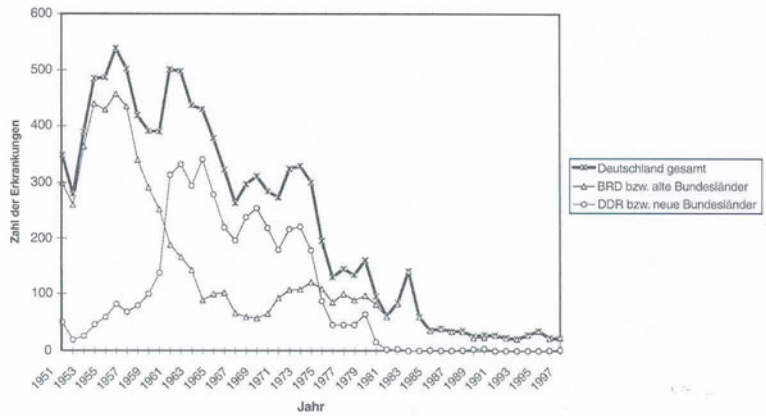


Abb. 3 ▲ **Erkrankungen an Brucellose in Deutschland 1951 bis 1997**

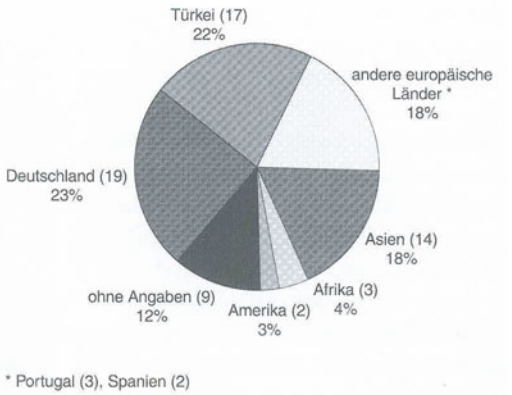


Abb. 4 ▲ **Brucellose in Deutschland 1995 bis 1997 – vermutetes Land der Infektion**

Trichinose

Erkrankungen an Trichinose wurden in den Jahren von 1991 bis 1994 in Deutschland nur in geringer Fallzahl registriert (jährlich bis zu drei Erkrankungen). 1995 kam es zu zehn gemeldeten Trichinose-Erkrankungen, 1996 zu einer, 1997 zu neun Erkrankungen. Die Ergebnisse der Sondererhebungen (seit 1995) zeigen, daß Erkrankungen an Trichinose in Deutschland heute ganz überwiegend aus anderen Ländern importiert werden. Der größte Teil der Infektionen wurde von Bürgern, die ursprünglich aus Ländern des Balkan stammten, anläßlich von Heimatbesuchen erworben (Tabelle 3).

Lepra

In den letzten Jahren kam es immer wieder zu einzelnen Erkrankungen an Lepra. Im Zeitraum der Jahre von 1990 bis 1997 waren das jährlich zwischen einer (1992) und sieben (1990) Erkrankungen. Betroffen von den Lepra-Erkrankungen sind fast ausschließlich Bürger anderer Länder, die zum größten Teil aus Endemiegebieten stammten. Die Erkrankungen an Lepra, die 1997 in Deutschland zur Meldung kamen, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Poliomyelitis

Die Poliomyelitis gehörte bis 1961 zu den Erkrankungen, die in Deutschland in Größenordnungen von einigen tausend Erkrankungsfällen auftraten. Mit der Einführung der Schutzimpfung und dem damit verbundenen Rückgang der Erkrankungszahlen kam es dazu, daß Erkrankungen an Poliomyelitis zu einem größeren Teil aus anderen Ländern importiert wurden [6]. In den 70er Jahren machten nach Deutschland mitgebrachte Erkrankungen den größten Teil der in Deutschland gemeldeten Fälle an Poliomyelitis aus [7].

In den letzten Jahren waren die in Deutschland erfaßten Erkrankungen an Poliomyelitis fast ausschließlich Vakzine-assoziiert. Die letzten zwei bekannten Fälle von Poliomyelitis durch importierte Wildviren traten im Jahre 1992 auf (aus Ägypten bzw. Indien). Davor kam es 1990 zu Poliomyelitiserkrankungen bei einem Kleinkind aus Angola (nach

Reise nach Angola) und bei einem türkischen Kind (nach Reise in die Türkei). 1994 wurde eine Vakzine-assoziierte Poliomyelitiserkrankung gemeldet, die in der Türkei ihren Ursprung hatte. Das Virus konnte bei seiner Differenzierung eindeutig als Impfvirus bestimmt werden.

Cholera

Erkrankungen an Cholera kamen in den zurückliegenden Jahren in Deutschland nur in wenigen Fällen zur Meldung. Nachdem im Jahre 1995 ein 67jähriger Mann nach Aufenthalt in Bali erkrankt war, wurde 1996 in Deutschland keine Cholera-Erkrankung gemeldet. 1997 erkrankte eine 41jährige Frau nach Aufenthalt in Tunesien an Cholera. Für beide Erkrankungsfälle konnte der Stamm im Referenzlabor als Vibrio cholerae O1, Serotyp Ogawa, Biotyp El Tor bestätigt werden. Im Frühjahr des Jahres 1998 kam es – im Zusammenhang mit Überschwemmungen in Kenia – innerhalb eines kurzen Zeitraumes (Januar, Februar) zu insgesamt fünf Importfällen bei deutschen Touristen (ebenfalls Vibrio cholerae O1, Serotyp Ogawa, Biotyp El Tor). Der neue Typ O 139 trat bisher nur in einem Fall 1993 in Deutschland auf [8]. Betroffen war ein in Deutschland lebender Pakistani, der nach Rückkehr von einem Heimaturlaub erkrankte.

Tollwut

Auch andere seltene Erkrankungen wie die Tollwut werden sehr gründlich recherchiert, wenn auch kein spezieller Erhebungsbogen hierfür vorliegt. Der letzte gemeldete Fall einer Erkrankung an Tollwut war 1996. Er trat nach einem Hundebiß in Sri Lanka auf.

Shigellose

Von der Zahl der in Deutschland jährlich registrierten Erkrankungen steht die Shigellose bei den reisebedingten Infektionskrankheiten heute mit an vorderer Stelle. Traten in früheren Jahren Erkrankungen an Shigellose in Größenordnungen von zigtausenden von Fällen auf, so wurden im Jahre 1997 in Deutschland insgesamt nur noch 1978 Erkrankungen gemeldet (Abb. 5). Für die Shigellosen sind Angaben zu den einzelnen Erkrankungsfällen nur aus den neuen Ländern und Berlin verfügbar. Hier kam es im Jahre 1997 zu 751 erfaßten Erkrankungen. 75% dieser Fälle wurden im Ausland erworben. Zu den wichtigsten Importländern für die Shigellose im Jahre 1997 zählten Ägypten, Tunesien, die Türkei, Marokko und die Dominikanische Republik (Tabelle 5). Differenzierte Angaben zum Erreger zeigen, daß der größte Teil der Infektionen durch Sh. sonnei (81%) verursacht wurde (Tabelle 6). Während Infektionen durch Sh. flexneri in immerhin 17% der Fälle auftraten, wurden Sh. boydii bzw. Sh. dysenteriae nur in einzelnen Fällen (sieben bzw. sechs Fälle) registriert.

Zusammenfassende Bewertung

Reisebedingte Erkrankungen sind für den Epidemiologen von besonderem Interesse, weil sich aus der Sammlung und Analyse entsprechender Daten zum einen die bestmöglichen Präventionsmaßnahmen vor beabsichtigten Reisen und Aufenthalten in entsprechenden Regionen (Maßnahmen der Expositionsprophylaxe, Schutzimpfungen oder eine Chemoprophylaxe) ableiten lassen. Zum anderen ist das Interesse aber auch begründet durch Befürchtungen einer Weiterverbreitung dieser Erkrankungen in Deutschland nach ihrer Einschleppung und die Notwendigkeit, Vorsorgemaßnahmen hierfür vorzusehen.

Bei den von Importkrankheiten betroffenen Personen handelt es sich den Daten der Einzelfall-Erfassungen für verschiedene Krankheiten zufolge zu einem großen Teil um Deutsche, denen hinsichtlich der Prävention bei Reisen in andere geographische Regionen eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Wichtig für den Reisenden ist in diesem Zusammenhang eine optimale Impfprophylaxe, die die Gegebenheiten des besuchten Landes und die Art der Reise ebenso berücksichtigt (z. B. Typhus, Hepatitis A, Hepatitis B, Poliomyelitis, FSME, Gelbfieber, Cholera usw.) wie den auch in Deutschland generell empfohlenen Impfschutz (z. B. Tetanus, Diphtherie, Masern-Mumps-Röteln usw.).

Tabelle 3
Registrierte Erkrankungen an Trichinose in Deutschland

Jahr	Anzahl der Erkrankungen	Infektionsgebiet	Tierart
1996	1	Deutschland	Schwein
1997	9	Rumänien: 6 Fälle	
		Restjugoslawien: 1 Fall	Schwein/Wildschwein
		Deutschland: 2 Fälle	

Tabelle 4
In Deutschland 1997 diagnostizierte Erkrankungen an Lepra

Herkunft des Erkrankten	Wahrscheinliches Infektionsgebiet	Typ
Engländerin, 53 J. w.	Indien	Tuberkuloider Typ
Äthiopierin, 16 J. w.	Äthiopien	Lepromatöser Typ
Bürger Vietnams, 32 J. m.	Vietnam	Lepromatöser Typ
Bürger Hongkongs, 57 J. m.	Taiwan	Lepromatöser Typ/Borderline Typ
Bürger Pakistans, 31 J. m.	Pakistan	Tuberkuloider Typ
Bürger Indiens, 39 J. m.	Indien	Borderline Typ

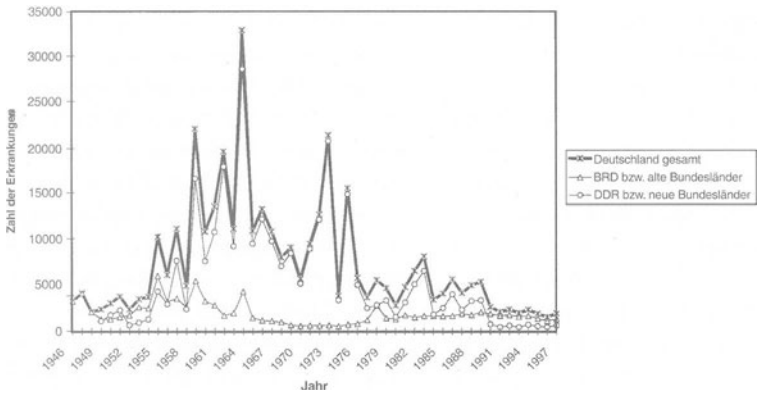


Abb. 5 ▲ **Erkrankungen an Shigellose in Deutschland 1946 bis 1997**

„Die Prävention reisebedingter Erkrankungen basiert auf Maßnahmen der Expositionsprophylaxe, auf Schutzimpfungen und der Chemoprophylaxe."

Daneben stellt die Chemoprophylaxe zur Malaria-Vorbeugung eine wichtige Komponente des Gesundheitsschutzes für Reisen in Endemiegebiete dar.

Eine große Bedeutung kommt der Frage der Expositionsprophylaxe zu. Insbesondere bei Infektionskrankheiten, die auf fäkal-oralem Wege übertragen werden können, sind Maßnahmen der Expositionsprophylaxe gut geeignet, das Risiko von Infektionen gering zu halten. Beispielsweise sollte der Verzehr roher Speisen, direkt vom Straßenhändler gekauft, in Ländern mit mangelhaften hygienischen Bedingungen ebenso vermieden werden wie die Verwendung unabgekochten Wassers. Bei Krankheiten, die durch Insekten übertragen werden, sollte Maßnahmen, die der Verhinderung von Insektenstichen dienen, große Aufmerksamkeit geschenkt werden (Repellents, Moskitonetz usw.). Informationsschriften sowie die reisemedizinische Beratung sollten die Problematik der Expositionsprophylaxe in geeigneter Weise berücksichtigen.

Leider gestatten die erhobenen Daten zu den reisebedingten Erkrankungen keine Aussage zur Art der durchgeführten Reise (Pauschalurlaub, „Rucksacktourismus", Geschäftsreise), so daß weitergehende Analysen in diesem Zusammenhang nicht möglich sind. Lediglich zur Malaria sind besser differenzierte Angaben verfügbar [1].

Mit den Angaben aus der Einzelfall-Erfassung liegen auch Daten vor, die Rückschlüsse auf Kontakterkrankungen bzw. eine mögliche Weiterverbreitung in Deutschland zulassen. In keinem Fall kam es beispielsweise bei den Cholera-Erkrankungen der letzten Jahre zu einem Sekundärfall. Ein besonderes Problem hinsichtlich der nötigen einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen stellen auch die virusbedingten hämorrhagischen Fieber dar. Außer Einzelfällen von Dengue Hämorrhagischem Fieber, das jedoch im Normalfall nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragen wird, wurden in den letzten Jahren keine Importe anderer Erkrankungen aus dieser Gruppe (wie Ebola, Lassa usw.) nach Deutschland bekannt (Dengue Hämorrhagisches Fieber: 1996 kein Fall, 1997 ein Fall nach Aufenthalt in Thailand gemeldet).

Bei den Shigellosen wurden im Rahmen der Einzelfallerfassung in den neuen Bundesländern und Berlin auch Kontakterkrankungen zu Importfällen in Deutschland erfaßt. Es handelte sich 1997 insgesamt um sieben Häufungen

Tabelle 5
Gemeldete Erkrankungen an Shigellose in Deutschland 1997 – Herkunft der Infektionen (neue Bundesländer und Berlin)

Zahl der Erkrankungen: 1978, davon in den neuen Bundesländern und Berlin: 751, davon Importfälle: 566

Vermutetes Land der Infektion:

Ägypten	157 Fälle	Dominikanische Republik	29 Fälle
Tunesien	120 Fälle	Kenia	16 Fälle
Türkei	78 Fälle	Indien	12 Fälle
Marokko	32 Fälle	Bulgarien	12 Fälle

Tabelle 6
Gemeldete Erkrankungen an Shigellose in Deutschland 1997 – Erregerspezies (neue Bundesländer und Berlin)

Zahl der Erkrankungen: 1978, davon in den neuen Bundesländern und Berlin: 751, davon Importfälle: 566

Verteilung der Spezies:

Sh. sonnei	607 Fälle (81%)	438 (77%)
Sh. flexneri	131 Fälle (17%)	117 (21%)
Sh. dysenteriae	7 Fälle (1%)	7 (1%)
Sh. boydii	6 Fälle (1%)	4 (1%)

(mit insgesamt 55 Erkrankungen), die in Reisegruppen bzw. Familien während und nach Aufenthalten in Ägypten, der Türkei, in Tunesien, Bulgarien und Griechenland auftraten. Von diesen 55 Erkrankungen konnten 29 Fälle als Kontaktfälle in Deutschland zugeordnet werden. Diese Zahl ist im Vergleich zu den importierten Erkrankungen (insgesamt 566) und zu den in früheren Jahren beobachteten Fallzahlen eher gering.

Bei den Hepatitiden insgesamt ist mit einem erheblichen Anteil von importierten Erkrankungsfällen zu rechnen. Das betrifft vor allem die Hepatitis A, wo Schätzungen von 50% und mehr Importfällen ausgehen. Die Hepatitis A ist heute die häufigste durch Impfung verhütbare Infektionskrankheit bei Reisenden.

Für die Hepatitis A gibt es bisher keine Daten zum Einzelfall, also auch keine Angaben zur Infektionsquelle und zur Herkunft. Lediglich im Ausnahmefall – bei Auftreten von größeren Häufungen – gelangen Berichte darüber zum RKI. Auch bei der Hepatitis A treten Kontakterkrankungen auf, über die jedoch wenig konkrete Informationen vorliegen. Lebensmittel-bedingte Häufungen, bei denen für den Indexfall eine Reise bekannt war, wurden in der Vergangenheit beschrieben [9–11].

Die Bedeutung von Reisen für das Auftreten von Hepatitis A ist auch aus dem jahreszeitlichen Verlauf der Erkrankungsfälle ablesbar. Im dritten Quartal, nach dem Ende der Mehrzahl der Sommerreisen, ergab sich in allen Jahren ein Anstieg der gemeldeten Fälle. Dieser fiel in den letzten Jahren jedoch geringer als in früheren Jahren aus, was möglicherweise als ein Hinweis auf eine bessere Inanspruchnahme von Schutzimpfungen vor Reisen zu werten ist.

Auch bei der Hepatitis B ist davon auszugehen, daß ein Teil der Erkrankungen im Ausland erworben wird. Wie hoch dieser Anteil ist, kann jedoch nur geschätzt bzw. vermutet werden. Für Deutschland liegen hierzu lediglich Daten aus der ehemaligen DDR (von 1989) vor, die die heutige Situation sicherlich nicht widerspiegeln können [12].

Für andere Erkrankungen, die nicht im Katalog der meldepflichtigen Krankheiten enthalten sind, liegen Daten und Angaben zum Einzelfall nicht vor. Dies betrifft z.B. auch Infektionen durch das Dengue-Virus. Schätzungen für Deutschland gehen von mehr als 1000 Erkrankungen pro Jahr aus, aber nur hämorrhagische Verläufe sind meldepflichtig.

Das trifft auch für die Hepatitis E zu, die in die Kategorie Hepatitis, übrige Formen, eingeht, nicht aber speziell ausgewiesen wird und in gewissem Maße auch für die FSME, die zwar zahlenmäßig in der Meldekategorie Virus-Meningoenzephalitis erfaßt wird, nicht jedoch in einer gesonderten Kategorie. Aus den neuen Bundesländern und Berlin liegen Daten zu den Einzelfällen an FSME vor. Diese gestatten jedoch nicht in jedem Fall exakte Rückschlüsse auf den Ort der Infektion. Nicht für jede der erfaßten Erkrankungen war ein Zeckenstich erinnerlich. Ebenso waren Angaben zu Reisen nicht in jedem Fall ermittelt worden. So konnten für einen Teil der Erkrankungen Gebiete Deutschlands als Herkunftsort zugeordnet werden (vor allem in Bayern oder Baden-Württemberg). Für einen anderen Teil der Fälle wurden Österreich, Tschechien, die Slowakei oder weitere Länder angegeben.

„Für eine Reihe von Erkrankungen, die fast ausschließlich (Dengue) oder überwiegend nach Deutschland importiert werden (Hepatitis A/E, Shigellose), liegen keine oder nur unzureichende Meldedaten vor."

Anhaltspunkte zum Anteil importierter Erkrankungen bei der FSME in Deutschland erbrachten Daten, die im Rahmen eines Sentinels im süddeutschen Raum – in Zusammenarbeit mit Kliniken und Gesundheitsämtern – erhoben (Prof. Roggendorf, Frau Dr. Jäger, PD Dr. Kaiser) und dem Robert Koch-Institut zur Verfügung gestellt wurden. Von 1974 bis 1997 wurden insgesamt 1462 Erkrankungen an FSME in diesem Zusammenhang erfaßt. Die Auswertung ergab, daß nur bei 84 Personen eine Infektion im Ausland angenommen wird, was ca. 6% entspricht. Bei den Herkunftsländern steht Österreich (34) an der Spitze. Andere Länder waren nur jeweils ein- oder zweimal vertreten.

Zu den Erkrankungen, die heute vermehrt durch Bürger anderer Länder nach Deutschland gebracht werden, gehört die Tuberkulose [13]. Das betrifft, neben den schon länger in Deutschland lebenden Ausländern, vor allem Asylbewerber und Kriegsflüchtlinge. Betroffen sind aber auch Aussiedler, die aus osteuropäischen Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz nach Deutschland kommen, beispielsweise aus den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion.

Aus den dargestellten Ergebnissen der Sondererhebungen wird deutlich, daß für eine Reihe wichtiger, im Rahmen der Meldepflicht genannter Erkrankungen, detaillierte Angaben zum Einzelfall im RKI vorliegen. Das trifft auf alle Krankheiten zu, die in die Sondererhebungen einbezogen wurden (Übersicht 1).

Einschränkend muß man feststellen, daß nur die Daten in die Auswertungen und Betrachtungen im RKI einbezogen werden können, die in die Meldungen nach Bundes-Seuchengesetz eingegangen sind. Des Weiteren ist unbekannt, in welchem Maße die erhobenen Daten bei den einzelnen Krankheiten den tatsächlich vorkommenden Erkrankungszahlen entsprechen. Erwähnt werden muß in diesem Zusammenhang das Problem der Untererfassung, das mit Sicherheit auch für die reisebedingten Erkrankungen relevant ist. Das Ausmaß der Untererfassung ist für die einzelnen Erkrankungen sicherlich unterschiedlich, jedoch bisher nur schwer abzuschätzen.

Zwangsläufig ergeben sich deshalb bei der Interpretation der erhobenen Daten gewisse Einschränkungen. Es versteht sich deshalb von selbst, daß eine Ausdehnung der Meldepflicht auf weitere Erkrankungen, wie sie bei der Neufassung des Infektionsschutzgesetzes möglich wäre, allein nicht zu einer spürbaren Verbesserung der Surveillance führen würde. Notwendig erscheint es vielmehr, in Zukunft weitere Erfassungsmethoden zu etablieren, die dazu beitragen, die durch die Meldepflicht gewonnenen Ergebnisse zu überprüfen bzw. zu ergänzen.

Literatur

1. Schöneberg I, Apitzsch L, Rasch G (1998) **Malaria – Erkrankungen und Sterbefälle in Deutschland 1993 bis 1997.** Das Gesundheitswesen 60: 755–761
2. Statistisches Bundesamt **Gesundheitswesen. Fachserie 12, Reihe 2: Meldepflichtige Krankheiten (Wiesbaden 1990–1996)**
3. Statistisches Bundesamt **Gesundheitswesen. Fachserie 12, Reihe 4: Todesursachen (Wiesbaden 1990–1996)**
4. Pöhn HP, Rasch G (1994) **Statistik meldepflichtiger übertragbarer Krankheiten.** BGA-Schriften 5/93. München: MMV Medizin Verlag
5. Rasch G, Schöneberg I, Apitzsch L, Menzel U (1997) **Brucellose-Erkrankungen in Deutschland.** Bundesgesundhbl 40: 50–54
6. Weise HJ, Pöhn HPh (1984) **Epidemiologie der Poliomyelitis in der Bundesrepublik Deutschland und Berlin (West) 1978 bis 1982.** Münch med Wschr 126: 269–274
7. Weise HJ (1976) **Tourismus und Infektionsrisiko.** Münchn med Wschr 118: 1061–1068
8. Rasch G (1996) **Importierte Infektionskrankheiten.** Bundesgesundhbl 39: 228–234
9. Becker B, Prömse B, Krämer J, Exner M (1996) **Übertragung humanpathogener Viren durch Lebensmittel: Hepatitis-A-Epidemie ausgelöst durch Backwaren im Kreis Euskirchen (NRW).** Das Gesundheitswesen 6: 339–340
10. Robert Koch-Institut **Hepatitis-A-Häufungen durch kontaminierte Lebensmittel.** Epidemiologisches Bulletin 39/96
11. Robert Koch-Institut **Hepatitis-A-Ausbruch in Nordbayern.** Epidemiologisches Bulletin 30/98
12. Hallauer JF, Rasch G (1992) **Epidemiology of hepatitis B in Germany**. In: Bennett DL (ed) The control of hepatitis B: The role of prevention in adolescence. London: Gower Medical Publishing, 47–52
13. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose **23. Informationsbericht. Berlin 1997.** Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe GmbH Frankfurt am Main

Neue Bücher

In den vergangenen Wochen erreichten uns die unten aufgeführten Neuankündigungen. Ausgewählte Titel werden in nächster Zeit besprochen.

K. Bork
Arzneimittelnebenwirkungen an der Haut
2., überar. u. erw. Aufl.; Stuttgart, New York: Schattauer, 1999. 416 S., 408 mehrfarb. Abb., 90 Tab., (ISBN 3-7945-1860-8), geb., DM 198,–

U. Quast
100 und mehr knifflige Impffragen
4., überar. u. erw. Aufl.; Stuttgart: Hippokrates, 1998. 252 S., 5 Abb., 9 Tab., (ISBN 3-7773-1254-1), kart., DM 39,–

H.-J. Tietz, H. Ulbricht
Humanpathogene Pilze der Haut und Schleimhäute
Hannover: Schlütersche, 1999. 192 S., 139 farb. Abb., 94 Zeichn., 4 Tab., (ISBN 3-87706-540-6), DM 198,–

H. A. Dieterich, H. G. Eichler, A. Kurz
Antiinfektiva
Stuttgart: WVG, 1998. 220 S., 66 Abb., 30 Tab., (ISBN 3-8047-1498-6), kart., DM 56,–

N. Peseschkian
Psychosomatik und Positive Psychotherapie
Stuttgart, Jena, Lübeck: Fischer, 1999. 589 S., (ISBN 3-596-11713-5), kart., DM 22,90

H. J. Moriske, E. Turowski
Handbuch für Bioklima und Lufthygiene
Landsberg: ecomed, 1998. Ca. 400 S. Loseblatt, (ISBN 3-60972580-X), Leinenordner, DM 178,–

H. Remschmidt
Praxis der Psychotherapie mit Kindern und Jugendlichen
Köln: Deutscher Ärzte-Vlg., 1998. 172 S., 21 Abb., 28 Tab., (ISBN 3-7691-0371-8), brosch., DM 68,–
K. U. Tuch, C. Borchard-Tuch

Anästhesie (essentials)
Intensivkurs der Weiterbildung
2., überar. u. erw. Aufl.; Stuttgart: Enke, 1999. 394 S., 22 Abb., 117 Tab., (ISBN 3-432-27012-7), kart., DM 98,–

A. Hüter-Becker
Biomechanik, Arbeitsmedizin, Ergonomie
Stuttgart, New York: Thieme, 1998. 524 S., 292 Abb., 47 Tab., (ISBN 3-13-101251-X/692), kart., DM 54,–
W. Jilg, S. Dittmann

Lern- und Informationssystem Impfen CD-ROM
Stuttgart, New York: Thieme, 1998. 2 CD-ROMs mit Booklet, (ISBN 3-13-104841-7/696), DM 148,–

A. Hofstetter
Urogenitale Infektionen
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 602 S., 163 Abb., 99 Tab., (ISBN 3-540-64173-4) geb., DM 198,–

G. Stux, N. Stiller, B. Pomeranz
Akupunktur
5., überar. u. erw. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 427 S., 134 Abb., 3 Farbtaf., (ISBN 3-540-64997-2), geb., DM 179,–

G. Stux
Einführung in die Akupunktur
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 322 S., 64 Abb., 19 Tab., (ISBN 3-540-64568-3) brosch., DM 39,90

U. Placzek
Menschen, Medien, Medizin
Ein Frauenarzt nimmt Stellung
Gelnhausen: TRIGA, 1998. 290 S., (ISBN 3-931559-80-7), Pb., DM 29,80

U. Knapp
Die Wunde
2., komplett überarb. u. erw. Aufl.; Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 229 S., 178 Abb. in 302 Einzeldarst., 11 Tab., (ISBN 3-13-603202-0/694), geb., DM 168,–

H.-J. Schade
Das Handbuch der Selbstzahlerpraxis
Landsberg: ecomed, 1999. 273 S., (ISBN 3-609-51340-3), geb., DM 78,–

F. Hofmann
Impfen
5., überarb. u. erw. Aufl.; Landsberg: ecomed, 1999. 224 S., (ISBN 3-609-63185-6), Pb., DM 24,80

R. Gross, P. Schölmerich, W. Gerok
Die Innere Medizin
Classics-Ausgabe der 9., neu bearb. Aufl.; Stuttgart, New York: Schattauer, 1999. 1400 S., 630 meist farb. Abb., 72 farb. Abb. auf 12 Taf., 565 Tab., 62 Synopsen, (ISBN 3-7945-1900-0), geb., DM 118,–

G. Paumgartner
Therapie Innerer Krankheiten
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 1720 S., 148 Abb., 647 Tab., (ISBN 3-540-64580-2), geb., DM 298,–

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 389–401 © Springer-Verlag 1999

R. Fock[1] · A. Wirtz[2] · M. Peters[3] · E.-J. Finke[4] · U. Koch[5] · D. Scholz[6] · M. Niedrig[1] · H. Bußmann[7] · G. Fell[1] · H. Bergmann[8]

[1] Robert Koch-Institut, Berlin • [2] Hessisches Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit, Wiesbaden • [3] Gesundheitsamt Frankfurt a. M. • [4] Sanitätsakademie der Bundeswehr, München • [5] Wehrbereichskommando IV, Mainz • [6] Sanitätsamt der Bundeswehr, Bonn • [7] Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit, Mainz • [8] Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Kiel

Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten

Zusammenfassung

Ein Einschleppen lebensbedrohender und zugleich hochkontagiöser Infektionskrankheiten wie Lungenpest oder Ebola-Fieber nach Deutschland erscheint zur Zeit nicht sehr wahrscheinlich, ist aber grundsätzlich nicht auszuschließen. Gerade wegen der Seltenheit des Auftretens einer solchen Erkrankung sind jedoch auch hierzulande Handlungsrichtlinien notwendig, um gegebenenfalls einer Verbreitung entgegenzuwirken. Die Entwicklung konkreter Schutzvorkehrungen und Handlungsalgorithmen sowie das Vorhalten geeigneter Diagnostik- und Behandlungseinrichtungen ist in den einzelnen Regionen Deutschlands sehr unterschiedlich ausgeprägt. Ein bundesweiter Rahmenplan fehlt. Der vorliegende Konzeptentwurf zeigt, wie die Vorsorge mit vertretbarem finanziellen Mehraufwand durch eine gemeinsame überregionale Nutzung der z. T. vorhandenen Infrastruktur und durch eine Vereinbarung bundeseinheitlicher Vorgehensweisen wesentlich verbessert werden kann.

Schlüsselwörter

Virusbedingte hämorrhagische Fieber (Ebola, Marburg, Lassa, Krim-Kongo) · Pest · Seuchenhygiene · Quarantäne · Internationale Gesundheitsvorschriften · Reisemedizin · Tropenkrankheiten · Emerging diseases · öffentlicher Gesundheitsdienst · Zivilmilitärische Zusammenarbeit

Ereignisse wie die Ebola-Fieber-Ausbrüche der letzten Jahre in Kikwit und an der Elfenbeinküste, der Ausbruch der Pest in Indien, das Auftreten eines neuen Influenza-Virusstammes (H5N1) in Hongkong und die Vorgehensweise bei dem Terroranschlag in der U-Bahn von Tokio haben sehr eindrucksvoll gezeigt, daß Infektionskrankheiten und biologische Agenzien sehr schnell eine Bedrohung für die Bevölkerung darstellen können.

„Die Gefahr, daß mit hochkontagiösen Krankheitserregern infizierte Personen in Deutschland zur Krankenhausaufnahme kommen, ist derzeit gering. Gerade deshalb sind jedoch Handlungsrichtlinien für den Fall von Einschleppungen notwendig."

Besondere Gefahren gehen von Krankheitserregern aus, die leicht (aerogen) oder durch bloßen Hautkontakt übertragbar sind und – ggf. auch trotz adäquater medizinischer Versorgung – mit einer hohen Letalität einhergehen. Zu den lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheiten zählen verschiedene virusbedingte hämorrhagische Fieber (VHF)[1], die Pocken bzw. die humanen Affenpocken sowie die Lungenpest. Diese Krankheiten erfordern – neben einer in der Regel notwendigen Intensivtherapie oder -pflege – eine besondere Isolierung bzw. Absonderung der Erkrankten, Krankheits- bzw. Ansteckungsverdächtigen und eine intensive Suche, Feststellung und Überwachung der Kontaktpersonen.

Die Gefahr, daß eine derartig infizierte Person in Deutschland zur Krankenhausaufnahme kommt, ist zur Zeit gering. Epidemien dieser Krankheiten sind in Ländern aufgetreten, in denen nicht einmal die einfachen Regeln der Hygiene eingehalten werden können, sie entfalten ihre Dynamik hauptsächlich in den unzureichend ausgestatteten Krankenhäusern dieser Regionen. Bei dem in Deutschland üblichen Hygienestandard ist eine Verbreitung sehr unwahrscheinlich. Gerade wegen der Seltenheit einer solchen Erkrankung sind jedoch angesichts des beträchtlichen Risikopotentials Handlungsrichtlinien notwendig, um gegebenenfalls einer Verbreitung entgegenzuwirken.

Die Sorge für die Einrichtung und Erhaltung der notwendigen Infrastruk-

[1] Ebola-Fieber, Marburg-Virus-Krankheit, Lassa-Fieber, Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber

Dr. Rüdiger Fock
Robert Koch-Institut, General-Pape-Str. 62–66,
D-12101 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 389–401 © Springer-Verlag 1999

R. Fock · A. Wirtz · M. Peters · E.-J. Finke · U. Koch · D. Scholz · M. Niedrig · H. Bußmann · G. Fell · H. Bergmann

Management and control of life-threatening and highly contagious diseases

Summary

At present, the importation into Germany of life-threatening and highly contagious diseases such as pneumonic plague and Ebola is unlikely, but cannot be ruled out. In spite of the extreme rarity of these diseases, guidelines are necessary to prevent the spread of these agents in case of their importation. In Germany, marked regional differences exist with respect to the development of emergency regulations and the availability of specialized centers for diagnostics and therapy. A federal framework is missing. A concept is presented here in which the capacity to respond is substantially augmented with limited additional cost through interregional cooperation using existing infrastructure and federally standardized procedures.

Key words

Viral Haemorrhagic Fevers (Ebola-Marburg Viral Diseases, Lassa Fever, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever) · Pneumonic Plague · Control of Epidemics · Quarantine · International Health Regulations · Travelling Medicine · Tropical Diseases · Emerging Diseases · Public Health (Services) · Civilian-Military Co-operation

tur und das Ergreifen geeigneter Maßnahmen der Gefahrenabwehr fallen in die Kompetenz der Bundesländer. Die Entwicklung bzw. das Vorhalten konkreter Schutzvorkehrungen und Handlungsalgorithmen in den einzelnen Regionen Deutschlands ist allerdings sehr unterschiedlich ausgeprägt. Vielerorts sind z. B. – nach der weltweiten Ausrottung der Pocken und dem stetigen Rückgang der Tuberkulose in Deutschland in den letzten Jahrzehnten – alle Isolier- bzw. Infektionsstationen geschlossen worden. Ein bundesweit abgestimmter Rahmenplan fehlt.

So hat der für den Infektionsschutz zuständige Ausschuß der Länder das Robert Koch-Institut beauftragt, ein Konzept zur Infrastruktur und zum Management der Gefahrenabwehr bei außergewöhnlichem Seuchengeschehen zu entwickeln und dabei mit dem Sanitätsdienst der Bundeswehr die Möglichkeiten einer zivilmilitärischen Zusammenarbeit zu erörtern. Zu diesem Zweck konstituierte sich im Mai 1998 die „Arbeitsgruppe Seuchenschutz", bestehend aus den als Autoren genannten Vertretern verschiedener Einrichtungen, die in Bund, Ländern und Kommunen wesentliche Aufgaben im Seuchenschutz wahrnehmen.

Das mögliche Spektrum der Vorbereitung auf sog. außergewöhnliches Seuchengeschehen reicht von dem bloßen Vertrauen auf das Improvisationstalent in den bestehenden Strukturen bis zur Einrichtung hochmoderner Isolierstationen mit einer hermetischen Abriegelung nach außen, speziellen Schleusen- und Abwassersystemen, gesonderten raumlufttechnischen Anlagen mit HEPA-Filtern[2], S4-Laboratorien[3] und speziellen Krankentransportsystemen in jedem der 16 Bundesländer.

Beim Erarbeiten des vorliegenden Konzeptes hat die Arbeitsgruppe Wert darauf gelegt, die bereits vorhandenen Einrichtungen soweit wie möglich zu nutzen und durch Erzielen von Synergieeffekten den finanziellen und personellen Mehraufwand so gering wie möglich zu halten. Eine detailliertere Beschreibung der einzelnen Maßnahmen, Methoden und materiellen Voraussetzungen bleibt einem später zu veröffentlichendem Handbuch vorbehalten, das nach Diskussion dieses Konzeptes mit den Entscheidungsträgern fertiggestellt werden soll.

Diagnostik, Krankenversorgung und Management durch spezialisierte überregionale Einrichtungen

Die erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen hinsichtlich der materiellen Ausstattung bzw. der baulichen Beschaffenheit der diagnostischen Laboratorien und der Isolier- und Behandlungseinheiten für lebensbedrohende hochkontagiöse Infektionskrankheiten sind hoch. Auch die Anforderungen an die fachliche Kompetenz, die Fortbildung bzw. das Training und – soweit verfügbar – die Immun- bzw. Chemoprophylaxe des Personals machen es unerläßlich, die Zahl dieser Einrichtungen auf das notwendige Minimum zu beschränken.

Diagnostik

Unter Berücksichtigung der in Deutschland bereits zur Verfügung stehenden Laboratorien und der Seltenheit, mit der eine entsprechende Differentialdiagnostik lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten zu erbringen ist, erscheint es zweckmäßig, die mikrobiologische Diagnostik auf zwei Diagnostikzentren, das Konsiliarlaboratorium für importierte Virusinfektionen (Sicherheitsstufe S4) in Hamburg und das Konsiliarlaboratorium für Yersinia pestis (S3) in München, zu konzentrieren. Beide Laboratorien sollten aber in der Lage sein, das gesamte Spektrum der differentialdiagnostisch erforderlichen mikrobiologischen, einschließlich parasitologischen Untersuchungen kompe-

[2] HEPA: High efficiency particulate air; Luftfilter mit maximaler Effizienz

[3] Die Bezeichnungen für die Sicherheitsstandards der Laboratorien sind leider sehr uneinheitlich. In dieser Arbeit wird „S" für „Schutzstufe" i.S. der Biostoffverordnung gebraucht. Weitere, sich auf andere Bestimmungen beziehende bzw. international gebräuchliche, aber nicht unbedingt identische Bezeichnungen: „BSL", „BL", „L".

tent und mit den modernsten Verfahren durchzuführen. Zur Absicherung bzw. Bestätigung der Diagnosen Ebola- und Marburg-Virus-Infektion steht darüber hinaus noch das Konsiliarlabor für Filoviren in Marburg mit der Klassifizierung S4 zur Verfügung.

Behandlung

Derzeit sind nur zwei Isoliereinheiten mit jeweils zwei Betten für die Behandlung der genannten lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheiten ausgewiesen; sie befinden sich in Hamburg und Berlin. Eine Erweiterung auf jeweils vier bis fünf Betten (davon je zwei für die Intensivtherapie und die Intensivpflege) wäre anzustreben. Im Großraum Frankfurt a. M. ist eine weitere Isoliereinheit mit vier bis fünf Betten in Planung. Als Standort eines vierten Behandlungszentrums im Süden Deutschlands bietet sich aufgrund der geographischen Lage und des internationalen Flughafens mit relativ großem Verkehrsaufkommen München an. Mit jeweils einem Behandlungszentrum in den Regionen Nord, Ost, Mitte/West und Süd ließen sich noch vertretbare Transportwege und -zeiten einhalten (Abb. 1).

Zusammen mit den noch einzurichtenden Behandlungseinheiten der Bundeswehr könnte für den Fall der Infektion einer Gruppe, z. B. bei zivilen und militärischen Auslandseinsätzen, Laborunfällen, Anschlägen u. ä. auf eine Kapazität von zehn bis zwölf Intensivtherapie- und etwa zehn bis fünfzehn Intensivpflegeplätzen zurückgegriffen werden.

Die an einigen Flughäfen vorhandenen Isolierbetten bleiben einer evtl. erforderlichen ersten medizinischen Versorgung vorbehalten und sind nicht für eine längere Unterbringung vorgesehen. Für die wenigen in Deutschland erforderlichen Betten müßte es möglich sein, geeignete feste Räume mit Unterdruck, Schleuse und einem von den Funktionsbereichen des alltäglichen Krankenhausbetriebes getrennten Zugang vorzuhalten (Abb. 2).

Management und Logistik

Die aus den o. g. Gründen zweckmäßige Konzentration der Behandlung von lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheiten auf vier überregionale Behandlungszentren macht es zugleich möglich und notwendig, überregionale Kompetenzzentren einzurichten. Darunter ist eine organisatorische Zusammenführung von Personen mit besonderem Fachwissen zu verstehen, wie es nicht an jedem Ort vorhanden sein kann. Für die Technik und Logistik des Transportes infizierter Patienten, für die Organisation und die Überwachung der erforderlichen Maßnahmen zur Umgebungsprophylaxe, zur Beurteilung des Verdachtsfalles, zur Festlegung der Maßnahmen des Personalschutzes müssen sowohl besondere Kenntnisse vorhanden sein, als auch Ablaufpläne aktualisiert und Übungen durchgeführt werden. So müssen z. B. für den Krankentransport nicht nur geeignete Schutzkleidung einschließlich Atemschutzausrüstung, geeignete Fahrzeuge und eine für die Dekontamination von Fahrzeugen und Personen geeignete Desinfektionsanlage, sondern auch entsprechend ausgebildetes und fortlaufend trainiertes Personal in entsprechendem Ausbildungs- und Trainingszustand ständig zur Verfügung stehen bzw. in kürzester Frist mobilisierbar sein. Die Rettungsleitstelle muß zudem regelmäßig derartige Einsätze planen und üben und in der Lage sein, sich ohne lange Vorlaufzeiten auf die jeweils nicht vorhersehbaren, „individuellen" Besonderheiten des konkreten Falles einzustellen. Nicht zuletzt ist auch eine ständige Einsatzbereitschaft derartiger Einheiten sicherzustellen.

Grundsätzlich sind für Entscheidungen und Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung übertragbarer Krankheiten die kommunalen Behörden (Gesundheitsämter) zuständig. Nach unserem Kenntnisstand verfügt zur Zeit

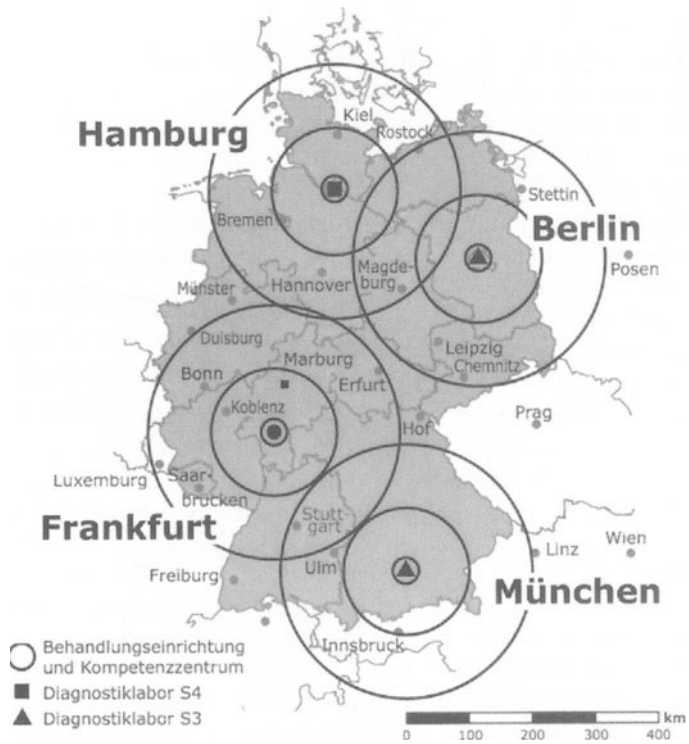


Abb. 1 ▲ **Entfernungen zu den vier vorgesehenen überregionalen Behandlungs- und Kompetenzzentren in Hamburg, Berlin, Rhein-Main und z. B. in München. Die spezifische mikrobiologische Diagnostik erfolgt in den Diagnostikzentren mit Schwerpunkt Virologie (S4) in Hamburg und Schwerpunkt Bakteriologie (S3) in München. Das Konsiliarlabor für Filoviren in Marburg entspricht ebenfalls S4-Standard**

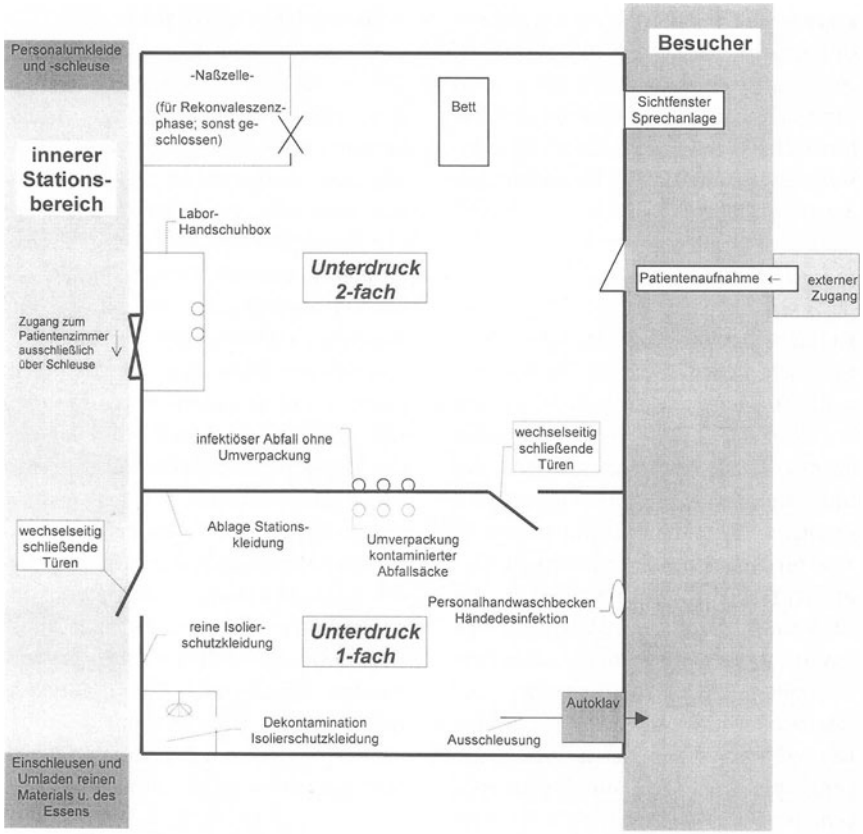


Abb. 2 ▶ **Prinzip der Isolierung eines hochkontagiösen Patienten (schematisch). Kreuzungen mit den übrigen Funktionsbereichen des Krankenhauses müssen baulich oder zumindest funktionell ausgeschlossen werden. Die Patientenaufnahme soll über einen eigenen externen Zugang erfolgen. Nach Aufnahme des Patienten wird die Tür zum Besucherbereich verriegelt. – Die Abluft wird über geeignete Filter (EU 12) geleitet. – Die Dekontamination wiederverwendbarer Materialien erfolgt in der geschlossenen Einheit/Station; ansonsten dafür notwendige eigene Wegeführungen können deshalb entfallen. In der Schleuse (mit dem Patientenzimmer verbundener Raum bzw. Vorraum) erfolgt die Personal-, Material- und Abfalldekontamination. – Bei mehreren Isolierungszimmern kann es zweckmäßig sein, für die Ausschleusung dekontaminierter Materialien einen eigenen Schleusenraum gemeinsam für alle Patientenzimmer einzurichten, in dem sich auch der Autoklav befindet**

nicht jedes der über vierhundert Gesundheitsämter in Deutschland über einen ausreichenden ärztlichen Bereitschafts- oder Rufbereitschaftsdienst außerhalb der regulären Dienstzeit. Unabhängig davon kann nicht davon ausgegangen werden, daß jeder Diensthabende oder Amtsarzt über die für ein effektives Management lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten erforderlichen Erfahrungen verfügt. Zur Unterstützung der Kommunen sollen daher in Korrespondenz zu den überregionalen Behandlungszentren auch Kompetenzzentren entstehen.

Kompetenzzentren

Den vier Behandlungszentren sollte jeweils ein überregionales Kompetenzzentrum zugeordnet werden. Es besteht aus den für diese Aufgaben besonders qualifizierten und laufend fortgebildeten bzw. trainierten Mitarbeitern:

- eines Gesundheitsamtes (Arzt für öffentliches Gesundheitswesen)
- einer Einrichtung des Rettungsdienstes mit Leitstelle und Krankentransport
- der überregionalen Behandlungseinheit (Arzt)
- einer Abteilung für Krankenhaushygiene (Arzt).

„Zur Koordinierung aller im Zusammenhang mit der Einschleppung lebensbedrohlicher hochkontagiöser Infektionskrankheiten erforderlichen Maßnahmen sollten überregionale Kompetenzzentren geschaffen werden."

Der verantwortliche Arzt des überregionalen Behandlungszentrums sollte Internist mit speziellen Kenntnissen der Infektiologie, Tropenmedizin und der Intensivmedizin sein. Verantwortlicher Leiter des Kompetenzzentrums ist der Arzt des Gesundheitsamtes. Zu den Aufgaben des Amtsarztes gehören in diesem Konzept die Leitung des Kompetenzzentrums, die Organisation und Kontrolle aller Maßnahmen mit gesetzlichem bzw. hoheitlichem Charakter sowie der Melde- und Informationsverfahren, die Einholung aktueller epidemiologischer Informationen, die Ermittlung und Überwachung der Kontaktpersonen, die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, ggf. die Anordnung der Obduktion und die Kontrolle der Bestattung. Eine Rufbereitschaft über 24 Stunden muß gewährleistet sein, das heißt, der Amtsarzt muß über einen ebenfalls speziell aus- und fortgebildeten Vertreter und über eine ausreichende Zahl besonders qualifizierter Mitarbeiter verfügen.

Der Arzt des Gesundheitsamtes soll bei seinen Entscheidungen die spezielle infektiologisch-tropenmedizinische Expertise des Klinikers und die besonderen fachlichen Kenntnisse des Krankenhaushygienikers einholen. Der Leiter des zugeordneten Rettungsdienstes bzw. dessen besonders qualifizierter Beauftragter ist in die Vorbereitungen von Isoliertransporten einzubeziehen. Die Mitglieder eines solchen Kompetenzzentrums sollen regelmäßig, mindestens einmal vierteljährlich, zu Arbeits- und Lagebesprechungen zusammenkommen und über den Funktionszustand ihres jeweiligen Verantwortungsbereiches berichten. Gemeinsame praktische

Übungen an einem simulierten Fall sind mindestens einmal jährlich vorzusehen. Auf diese Weise haben die an derartigen Einsätzen jeweils zu Beteiligenden aus Gesundheitsamt, Rettungsdienst, Klinik und Krankenhaushygiene die Möglichkeit, sich vor Eintreten des „Ernstfalles" optimal miteinander abzustimmen und sich als Team aufeinander einzustellen. Für die Organisation ist der Arzt des Gesundheitsamtes verantwortlich.

Krankentransport

Eine Konzentrierung auf vier überregionale Behandlungszentren setzt voraus, daß ein Patient mit einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheit – ggf. auch unter Beatmung – über Entfernungen von bis zu 250 km transportiert werden kann. Bei dem Transport dürfen einerseits Leben und Gesundheit des Patienten nicht gefährdet werden, andererseits muß eine Infektionsgefährdung von medizinischem Personal oder Dritten ausgeschlossen werden.

Ein Krankentransport in speziellen Transportisolatoren, wie derzeit in einigen regionalen Seuchenalarmplänen vorgesehen, ist für beatmungsbedürftige und schwer erkrankte Patienten, die eine intensive medizinische Betreuung benötigen, wenig geeignet. Transportzeiten von mehr als einer bis eineinhalb Stunden in einem solchen Isolator sind kaum vertretbar. In jedem Fall bedarf die Handhabung eines solchen Isolators des ständigen intensiven Trainings des Personals, das den Patienten in den Isolator verbringt, ihn während der Fahrt medizinisch versorgt und in der Isoliereinheit des Behandlungszentrums wiederum umbetten muß. Bei einem Transport auf dem Landwege ist bei dem derzeit zur Nutzung vorgesehenen Isolator ein besonderer Bettentransportwagen mit einer maximalen Fahrtgeschwindigkeit von 40 km/h erforderlich. Die Möglichkeit des Transportes eines Isolators mit einem größeren Hubschrauber ist zwar prinzipiell gegeben, die medizinische Versorgung eines sich in einem derartigen Isolator befindlichen Patienten ist aber sehr eingeschränkt. Schwerkranke Patienten können im Isolator nicht geflogen werden.

Ohne Isolator ist ein Lufttransport von schwerkranken Patienten grundsätzlich möglich, wenn das Begleitpersonal durch Schutzanzüge und Respiratoren geschützt wird. Die anschließende Desinfektion (Verdampfung von Formaldehyd) ist jedoch nach heutigem Kenntnisstand z. B. in einem Hubschrauber kaum durchführbar.

Eine andere Möglichkeit ist ein Krankentransport ohne Isolator in einem serienmäßigen, für den Einzelfall „entkernten" Rettungswagen. Der Rettungswagen sollte einen wannenartig gegossenen Boden haben. Für Isolationstransporte nicht benötigtes Material und Gerät ist zu entfernen, schwer zugängliche Flächen sind mit Folie abzukleben. Eine Filterung der Abluft des Rettungstransportwagens ist nach bisherigem Kenntnisstand nicht erforderlich. Das Begleitpersonal trägt geeignete Schutzkleidung und Atemschutzgeräte, ist in deren Handhabung ständig trainiert und verfügt über die erforderlichen arbeitschutzrechtlichen Untersuchungen. Nach Abschluß des Krankentransportes werden das Fahrzeug in einer speziellen Kraftfahrzeugdesinfektionsanlage sowie das Personal vollständig dekontaminiert. - Der Rettungswagen soll von einem Fahrzeug mit dem Notarzt und kompletter Ausrüstung begleitet werden. Auf die letztgenannte Weise dürften die ggf. notwendigen Transporte über Entfernungen von bis zu 250 km bzw. bis zu einer Dauer von vier Stunden auf dem Landweg ohne größere Probleme zu bewerkstelligen sein.

Verwaltungsvereinbarungen

Die hier skizzierte Struktur greift keineswegs zwangsläufig in bestehende administrative oder gar politische Zuständigkeiten der jeweiligen Gebietskörperschaften ein. Durch die Einrichtung von Kompetenzzentren wird in erster Linie das notwendige Fach- und Managementwissen auf dem jeweils aktuellen und optimalen Niveau vorgehalten. Dieses steht dann für eine größere Region bzw. überregional und länderübergreifend abrufbereit zur Verfügung. Durch Abschluß entsprechender Vereinbarungen zwischen den verschiedenen Ländern lassen sich zweifellos erhebliche Kosten einsparen.

Sobald die überregionalen Behandlungszentren bestehen, sind Patienten mit einem entsprechenden Infektionsverdacht oder mit einer nachgewiesenen Erkrankung immer zu verlegen, sofern der Transport nicht wegen des Zustandes des Patienten ausgeschlossen ist. Das Risiko, daß untrainiertes Pflege- und Laborpersonal sich infiziert, ist außerordentlich hoch und muß schon aus Arbeitssicherheitsgründen vermieden werden. Im Bereich Rettungsdienst/Krankentransport ist ausschließlich auf diese „zentralistische" Weise gewährleistet, daß nicht nur die notwendige Ausrüstung zur Verfügung steht, sondern daß sich auch das Personal in einem ausreichenden aktuellen Trainings- und Fortbildungszustand befindet.

Zivilmilitärische Zusammenarbeit

Dieses Konzept läßt sich durch mobile Spezialeinheiten ergänzen und optimieren. Mobile Behandlungs- und Diagnostikeinheiten (Container) müssen sowohl für zivile als auch für militärische Auslandseinsätze verfügbar sein; im Falle von Katastrophen oder Anschlägen mit biologischen Agenzien etc. erscheinen sie für die Sichtung und zur Notfallversorgung auch im Inland unverzichtbar. Für Einzelfälle ist der logistische Aufwand zu groß. Das mobile Isolier-, Dekontaminations- und Diagnostikteam der Bundeswehr kann bei einem größeren Anfall von infizierten Personen die medizinische Erstversorgung unterstützen und die Entnahme, den Transport und die vorläufige Untersuchung von Proben gewährleisten. Falls notwendig, kann in einem Container auch die Obduktion unklarer Todesfälle durch (kooptierte) Pathologen unter S3-Bedingungen vorgenommen werden[4].

[4] Derzeit stehen entsprechend geeignete mobile Einheiten noch nicht zur Verfügung. Hinsichtlich der mobilen Spezialeinheiten der Bundeswehr und der konkreten Ausgestaltung der zivilmilitärischen Zusammenarbeit ist eine weitere Veröffentlichung vorgesehen.

Infrastruktur

Einen Überblick über die einzelnen Komponenten des Konzeptes gibt Abb. 3. Vier überregionalen Behandlungszentren jeweils in Nord-, Ost- und Süddeutschland sowie im Rhein-Main-Gebiet wird jeweils ein überregionales Kompetenzzentrum zugeordnet. Die Diagnostik erfolgt zentral in den beiden Diagnostikzentren, ggf. unterstützt von den entsprechenden Konsiliarlaboratorien.

Behandlung lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten in medizinischen Einrichtungen der Regelversorgung

Aufgrund der relativ hohen Anforderungen, die an die Behandlung und das seuchenhygienische Management lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten gestellt werden müssen, sollte die Behandlung einigen wenigen spezialisierten Einrichtungen vorbehalten sein (s. o.). Da aber nicht davon ausgegangen werden kann, daß ein „Import" dieser Krankheiten, d. h. die Einreise bzw. Rückkehr eines im Ausland infizierten Menschen oder z. B. auch die Einfuhr eines infizierten Tieres (Affen), immer gleich am Grenzübergang bzw. Flughafen bemerkt wird (Abb. 4), muß mit dem Auftreten einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Krankheit bzw. eines begründeten Krankheitsverdachtes grundsätzlich an

„Grundsätzlich ist mit dem Auftreten einer lebensbedrohlichen hochkontagiösen Krankheit an jedem Ort in Deutschland zu rechnen. Deshalb muß die notwendige Erstversorgung auch in stationären Einrichtungen der Regelversorgung möglich sein."

jedem Ort – auch fernab von internationalen Flug- oder Seehäfen – gerechnet werden (z. B. auch durch Laborunfälle). Die notwendige Erstversorgung und -absonderung der Erkrankten muß deshalb unter Umständen – bis zur Herstellung der Transportfähigkeit der Patienten – unter Beachtung der maximal möglichen Schutzmaßnahmen ggf. auch in stationären Einrichtungen der Regelversorgung erfolgen können.

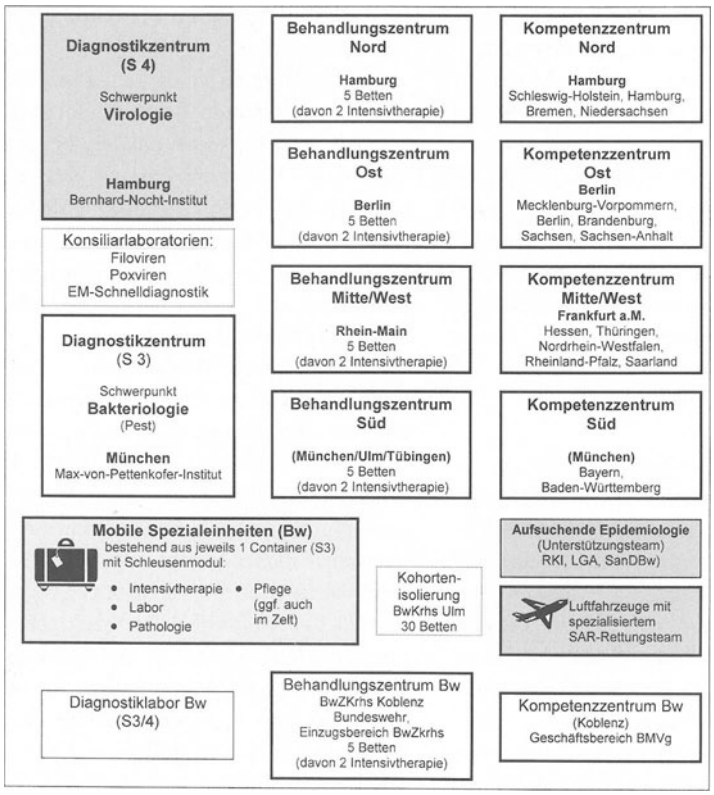


Abb. 3 ▲**Überregionale Diagnostik, Krankenversorgung und Management (Infrastruktur). Diagnostikzentren, vier überregionale Behandlungszentren mit Unterdruckbelüftung, vier überregionale Kompetenzzentren (jeweils bestehend aus: Amtsarzt, Rettungsdienst (Feuerwehr), Infektiologen/Tropenmediziner, Krankenhaushygieniker (und ggf. SanDBw/Wehrhygieniker) sowie zusätzlich bedarfsweise mobile Spezialeinheiten und Unterstützungsteams (zu den speziellen Aufgaben der Bundeswehreinrichtungen sowie zu deren Zusammenarbeit mit der zivilen Infrastruktur siehe Text)**

Es erscheint daher zweckmäßig, zusätzlich die derzeit in Deutschland vorhandenen „Isolationsbetten" (z. B. Krankenzimmer mit einem als Schleuse geeignetem Vorraum und/oder einer Zugangsmöglichkeit von außen oder einem abgelegenen Teil des Krankenhauses und mit einer separaten Klimaanlage) gesondert zu erfassen und diese Liste laufend auf dem aktuellen Stand zu halten. Diese Behandlungsplätze sind im übrigen bevorzugt in Anspruch zu nehmen, wenn der Verdacht auf eine lebensbedrohende hochkontagiöse Krankheit nicht erhärtet ist, eine solche aber differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muß. Im übrigen eignen sich diese Betten auch für andere importierte und hochkontagiöse einheimische Infektionskrankheiten (insbesondere z. B. offene Lungentuberkulose mit multiresistentem Erreger).

Eine kurzgefaßte Übersicht über die wichtigsten Handlungsabläufe bei Auftreten eines Verdachtsfalles gibt Abb. 5.

Erstversorgung und Risikobewertung

Um eine Weiterverbreitung lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten verhindern zu können, muß nach der Durchführung evtl. notwendiger lebensrettender Sofortmaßnahmen zuerst das von dem Patienten ausgehende Risiko eingeschätzt werden. Hierfür ist eine sorgfältige Anamneseerhebung entscheidend, da die Krankheiten meist allmählich mit den allge-

meinen Symptomen eines grippalen Infektes beginnen und wenig oder keine pathognomonischen Charakteristika zeigen. Der Verdacht auf eine lebensbedrohende hochkontagiöse Infektionskrankheit muß einerseits frühzeitig gefaßt werden, um die notwendigen Schutzmaßnahmen ergreifen zu können, er führt andererseits jedoch auch zu erheblichen Konsequenzen. Die wichtigste Frage ist deshalb die, ob der Patient überhaupt die Möglichkeit eines Kontaktes mit den Erregern dieser Krankheiten hatte.

„Für eine rechtzeitige Erkennung importierter hochkontagiöser Infektionskrankheiten kommt der sorgfältigen Anamneseerhebung in Verbindung mit einer – meist unspezifischen – Symptomatik eine entscheidende Rolle zu."

Durch eine sorgfältige Erhebung der Anamnese im Sinne der Definition des Verdachtsfalles, die auch entsprechende Fragen zu differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten einschließt, ist eine Risikoeinschätzung vorzunehmen.

Eine Hilfestellung hierzu geben hinsichtlich der VHF[5]:

- der Patientenfragebogen (Abb. 6),
- die Falldefinitionen (Tabelle 1),
- die Hinweise für die Risikoabschätzung bei Indexpatienten (Tabelle 2)
- und der Kontaktpersonen (Tabelle 3)

Malaria ist im Hinblick auf Tropenkrankheiten, insbesondere virale hämorrhagische Fieber, die wichtigste Differentialdiagnose und muß deshalb zuerst ausgeschlossen bzw. bestätigt werden. (Dabei ist unbedingt auf die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen zu achten: Mund-Nasen-Schutz, Schutzbrille, Kittel, Handschuhe).

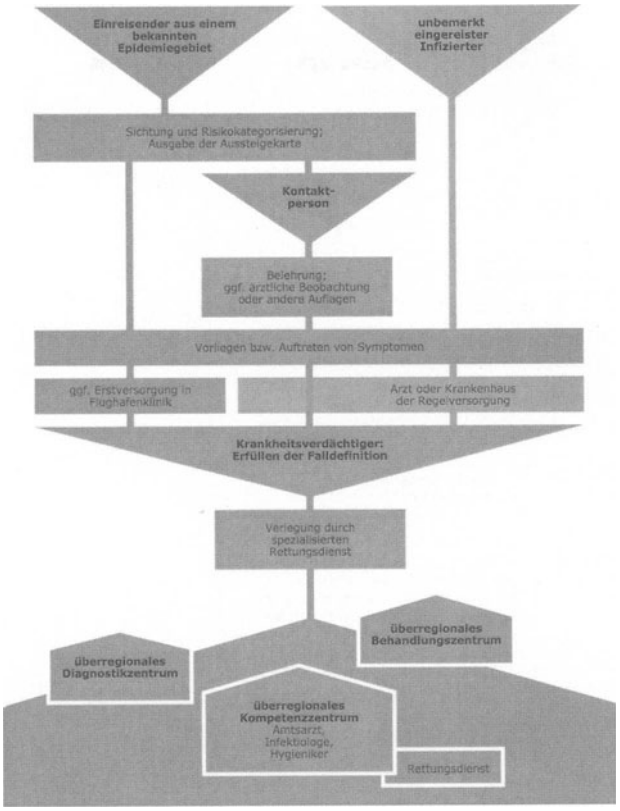


Abb. 4 ▲ **Einzelfälle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten: Besteht durch Vorinformationen bereits vor der Landung eines Flugzeuges der Verdacht auf „Import" einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheit, können schon am Flughafen Maßnahmen ergriffen werden (Sichtung und Risikokategorisierung der Passagiere, Ausgabe von Aussteigekarten etc.). Krankheitsverdächtige werden unmittelbar, ggf. nach einer notwendigen Erstversorgung in ein spezialisiertes Behandlungszentrum gebracht. Aus einer Arztpraxis oder einem Krankenhaus der Regelversorgung soll ein Krankheitsverdächtiger unverzüglich, ggf. nach Herstellung der Transportfähigkeit, durch einen spezialisierten Rettungsdienst in ein Behandlungszentrum verlegt werden. Sofern das zugeordnete Kompetenzzentrum nicht unmittelbar das Management übernimmt, sollen alle Maßnahmen mit diesem abgestimmt werden**

Bei allen Manipulationen am Patienten ist zu beachten, daß das medizinische Personal ein hohes Risiko hat, sich durch Nadelstichverletzungen oder über verletzte Haut oder Schleimhaut im direkten Kontakt mit Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten zu infizieren. Eine strikte Einhaltung der Prinzipien des „barrier nursing" ist unverzichtbar. Die klinische Labordiagnostik muß auf das Notwendigste beschränkt werden und unter erhöhten Sicherheitsbedingungen erfolgen[6]. Die spezifische mikrobiologische Diagnostik bleibt den hierfür ausgewiesenen Diagnostikzentren und Konsiliarlaboratorien (Sicherheitsstufen: Virologie S4, Bakteriologie S3) vorbehalten. Der Transport von Untersuchungsmaterialien sollte durch Boten in geeigneten bruchsicheren Behältnissen (DIN EN 829 oder DIN 555 15) erfolgen. - Sofern ein Postversand unumgänglich sein sollte, ist dieser nur mit entsprechender Kennzeichnung (Bildzeichen DIN EN 829 und der Aufschrift „Vorsicht infektiös!") als Brief mit Wertangabe[7] durchzuführen.

Sofortmaßnahmen des Krankenhauses

Der Patient ist zunächst im Aufnahmebereich abzusondern, der Zugang zu diesem Bereich zu sperren. Das mit dem

[5] Entsprechende Materialien bezüglich Pest und humaner Affenpocken werden an anderer Stelle veröffentlicht.

[6] Für den Fall, daß der Patient nicht verlegt werden kann, sollte die notwendige klinische Diagnostik nach Möglichkeit in einer Handschuhbox (s. u.) erfolgen, die ggf. von den Kompetenzzentren auf Anforderung zur Verfügung gestellt werden müßte.

[7] Um den automatischen Sortieranlagen zu entgehen

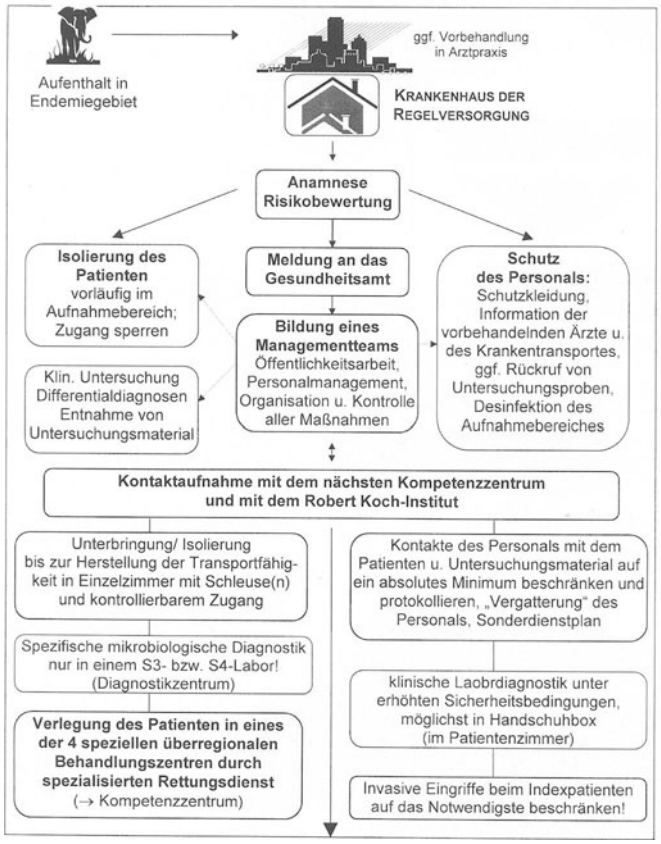


Abb. 5 ▲ **Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten in Krankenhäusern der Regelversorgung bis zur Herstellung der Transportfähigkeit des Patienten**

Patienten in Kontakt kommende Personal ist auf ein absolutes Minimum zu beschränken und sofort mit Schutzkittel, wasserdichter Schürze, desinfizierbaren Schuhen, Latexhandschuhen, Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille auszustatten. Die Krankenhausleitung muß unterrichtet werden. Bereits der Verdacht auf Vorliegen einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheit ist durch den behandelnden Arzt bzw. den leitenden (Abteilungs-)Arzt umgehend an das örtlich zuständige Gesundheitsamt zu melden[8].

Bildung eines Managementteams

Um die weiteren notwendigen Maßnahmen zu koordinieren und die Verantwortlichkeiten eindeutig festzulegen, ist es empfehlenswert, am betreffenden Krankenhaus ein „Managementteam" zu bilden. Dieses sollte aus Vertretern des ärztlichen Bereiches, des Pflegebereiches, der Krankenhausverwaltung, des Gesundheitsamtes und ggf. der Polizei- und Ordnungsbehörde sowie der obersten Landesgesundheitsbehörde (Seuchenreferent) und des von dieser hinzugezogenen Robert Koch-Institutes bestehen. Das Managementteam berät sich umgehend mit dem zugeordneten überregionalen Kompetenzzentrum (s. o.). Es ist für die korrekte Organisation, Durchführung und Kontrolle aller Maßnahmen einschließlich Personalmanagement und Öffentlichkeitsarbeit (s. u.) verantwortlich und entscheidet über die Unterbringung und Isolierung des Indexpatienten innerhalb des Krankenhauses bzw. eine sofortige oder spätere Verlegung des Patienten in eines der vier spezialisierten überregionalen Behandlungszentren. Das Managementteam entscheidet ggf. auch über die Verlegung oder die vorzeitige Entlassung anderer im Krankenhaus befindlicher Patienten, um den Indexpatienten ausreichend isolieren zu können.

Pflege und Behandlung des Patienten

Der Versorgung der an einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektion erkrankten Patienten in einem spezialisierten Behandlungszentrum ist grundsätzlich der Vorzug zu geben. Muß der Patient vorübergehend in einem Krankenhaus der Regelversorgung untergebracht werden, weil der Zustand des Patienten eine sofortige Verlegung nicht zuläßt, ist diese nach Herstellung der Transportfähigkeit anzustreben. Die Räumlichkeiten im Krankenhaus müssen entsprechend ausgewählt (vgl. Abb. 2) und die Handlungsabläufe den erforderlichen hohen Sicherheitsbedingungen optimal angepaßt werden (Abb. 5). Eine Verlegung soll nur nach Rücksprache mit dem korrespondierenden Kompetenz- und Behandlungszentrum und nur durch einen speziell ausgerüsteten und geschulten Rettungsdienst erfolgen.

Für die Pflege bzw. Behandlung eines hochkontagiösen Patienten gelten folgende Grundsätze:

- Invasive Eingriffe (auch z. B. Bronchoskopien) bei dem Indexpatienten und die Labordiagnostik sind auf das Notwendigste zu beschränken.
- Pflegepersonal soll für die Versorgung nur des einen Patienten abgestellt werden und andere Stationsbereiche nicht betreten.
- Ein Betreten des Patientenzimmers ist nur in geeigneter Schutzkleidung mit einem langen hinten zu schließenden Schutzkittel mit Ärmeln, einer wasserdichten Schürze, desinfizierbaren Schuhen, Latexhandschuhen, Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille (besser: filtrierende Halbmasken der Schutzstufe FFP3S, ggf. Gesichtsmasken mit HEPA-Filter) gestattet.
- Das Betreten des Patientenzimmers darf ausschließlich über eine Innenschleuse (Vorraum) erfolgen. Die Außentür zum übrigen Krankenhausbereich bzw. zur Station muß dabei geschlossen sein.

[8] Außerhalb der regulären Dienstzeit: über die Rettungsleitstelle der Stadt bzw. des Landkreises

Name:	Vornamen:	Aufn.datum: Uhrzeit:
Adresse in Deutschland:		Tel.:
Heimatanschrift:	diplomatische Vertretung:	
Nationalität:	Reisepass-Nr.:	
Geburtsdatum:	Datum des Krankheitsausbruches:	
Benachrichtigen:		Tel.:
Vorbehandelnder Arzt:		Tel.:
Zuständiges Gesundheitsamt:		Tel.:
Nächstgelegene Klinik/ Abteilung für Infektionskrankheiten:		Tel.:

1. Hatte der Patient Kontakt mit einem bestätigten Fall oder einem Verdachtsfall von VHF oder mit Körperflüssigkeiten/ -gewebe/ Untersuchungsmaterial derartiger Fälle innerhalb von 3 Wochen vor Einsetzen der Symptomatik?

❑ Nein	❑ Unbekannt	❑ Ja, mit Verdachtsfall	❑ Ja, mit bestätigtem Fall
mit:	❑ lebendem Patienten	❑ Verstorbenem	❑ Körperflüssigkeiten/-gewebe Untersuchungsmaterial

2. War der Patient 3 Wochen vor Einsetzen der Symptomatik in einem Endemiegebiet? ❑ nein ❑ unbekannt

❑ ja	Aufenthaltsort, -land:	von:	bis:

Wohnung/ Unterbringung: ❑ Hotel ❑ Camping
❑ andere:

Tätigkeit vor Ort: ❑ Urlaub ❑ Geschäftsreise
❑ andere Tätigkeit:

Kontakt mit Tieren? ❑ nein ❑ ja, mit: am:
- nähere Umstände des Kontaktes:

Aktivitäten im Freien? ❑ nein ❑ ja (z.B. Freizeit-, Sportaktivitäten):
- welcher Art?

i.v.-Drogengebrauch? ❑ nein ❑ ja

Medizinische Behandlung in einem Endemiegebiet? ❑ nein ❑ ja:
- welcher Art?

andere mögliche Risikofaktoren/ Expositionen: ❑ nein ❑ ja:
- wann, welcher Art?

3. Datum der Abreise aus dem Endemiegebiet:

Flug-Nr.:	Fluggesellschaft:

Hatte der Patient Symptome/ war der Patient krank
- während der Reise? ❑ nein ❑ ja: ❑ unbekannt
- während einer Zwischenlandung? ❑ nein ❑ ja: ❑ unbekannt

4. Prophylaktische Maßnahmen vor bzw. während der Reise:

Schutzimpfungen gegen: ❑ Gelbfieber ❑ Jap. Enzephalitis ❑ FSME ❑ Tollwut
❑ HAV ❑ HBV ❑ Polio ❑ andere:

Prophylaxe gegen Malaria: ❑ Nein ❑ Unbekannt ❑ ja, und zwar:

5. Krankheitszeichen /Befunde:

❑ Fieber____°C seit: ❑ Kopfschmerz	❑ Myalgie ❑ Pharyngitis
❑ Durchfall ❑ blutiger Durchfall ❑ Erbrechen ❑ Exanthem	❑ Blutungen ❑ Schock ❑ Oedeme ❑ retrosternale/ abdominelle Schmerzen
❑ Proteinurie ❑ Lymphopenie	❑ Thrombozytopenie ❑ erhöhte SGOT

Weitere klinische Informationen:

6. Kontaktpersonen:
Wer war bisher bei der Betreuung/ Pflege/ Behandlung/ Diagnostik/ bei dem Transport exponiert bzw. ist mit Körperflüssigkeiten/ Untersuchungsmaterialien des Patienten in Berührung gekommen?

❑ niemand ❑ Verwandte, Freunde ❑ vorbehandelnder Arzt, Arzthelferin
❑ Krankentransportpersonal ❑ Laborpersonal ❑ andere:
Namens- und Anschriftenliste als Anlage ❑

7. Meldung an das zuständige Gesundheitsamt:

Gesprächspartner:	Datum: Uhrzeit:

Vereinbarungen zum weiteren Vorgehen:

8. Weitere Informationen:

Abb. 6 ▲ **Spezifische Anamnese (Patientenfragebogen)**

- Die Schutzkleidung ist in der Innenschleuse zu lagern. Das Patientenzimmer oder die Innenschleuse soll mit dem notwendigen Instrumentarium und Verbrauchsmaterial ausgestattet sein.
- Besucher sind auf den engsten Kreis zu begrenzen. Sie sind in den Sicherheitsmaßnahmen zu unterweisen, als Kontaktpersonen zu registrieren und müssen Schutzkleidung tragen.
- Beim Ausschleusen ist die Schutzkleidung abzulegen. Auf eine sorgfältige Dekontamination bzw. Desinfektion ist zu achten.

Desinfektion, Reinigung und Entsorgung

Tägliche Flächendesinfektion

Instrumente, Geschirr, Wäsche und Textilien sind innerhalb des Raumes zu desinfizieren, in denen sie benutzt wurden. Hygienische Händedesinfektion nach jedem Wechseln bzw. Ablegen der Handschuhe. Dabei sind Mittel und Verfahren der RKI-Liste in der dort angegebenen Konzentration und Einwirkungszeit anzuwenden. Erregerhaltiges Material und Abfälle, die mit erregerhaltigem Material kontaminiert sein können, sind vor der Beseitigung in dem Raum, in welchem das Material bzw. der Abfall anfiel, als Abfall der Gruppe C zu desinfizieren. Die Schlußdesinfektion des Raumes erfolgt durch Verdampfen oder Vernebeln von Formaldehyd und anschließende Scheuerdesinfektion der Flächen mit Mitteln und Verfahren der RKI-Liste. Matratzen, Kissen und Decken sind innerhalb der Einheit mit Mitteln und Verfahren der RKI-Liste zu desinfizieren. Ansonsten sind die Maßnahmen zur laufenden Desinfektion anzuwenden.

Maßnahmen im Todesfall

Die innere Leichenschau eines Menschen, der an einer lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheit verstorben ist, setzt das Personal einem erheblichen Risiko aus und sollte deshalb unterbleiben, sofern sie nicht unter S3- bzw. S4-Bedingungen von in dieser Hinsicht besonders qualifiziertem Personal vorgenommen werden kann. Wenn der Verdacht auf eine lebensbedrohende hochkontagiöse Infektionskrankheit nicht bestätigt werden konnte, sollte die Diagnose durch eine begrenzte Anzahl von Probeentnahmen gesichert bzw. ausgeschlossen werden (z. B. Urin, Liquor, Kardialblut, Gewebepunktionen). Alle Proben sollten nur von einem erfahrenen Arzt (ggf. Pathologen) entnommen werden. Dabei ist Schutzkleidung zu tragen, die Leitlinien für sichere Probenentnahme und siche-

Tabelle 1
Virusbedingte hämorrhagische Fieber (VHF): Der Verdachtsfall (vergleiche auch Tabelle 2)

Febriler (>38,5°C) Patient mit oder ohne weitere Symptome,

- der sich bis zu drei Wochen vor Erkrankungsbeginn in einem bekanntem Endemiegebiet oder in einem Gebiet aufgehalten hat, in dem in den vorausgegangenen zwei Monaten bestätigte oder vermutete Fälle von VHF aufgetreten sind,

  und

  dort möglicherweise unmittelbaren Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten an VHF erkrankter lebender oder verstorbener Personen oder VHF-infizierter Tiere (z.B. Affen, Nagetiere, Fledermäuse) hatte,

  oder
  an einer hämorrhagischen Diathese oder einem ungeklärtem Schock leidet

- der im In- oder Ausland in einem Labor oder in einer sonstigen Einrichtung gearbeitet hat, in der ein Umgang mit VHF-Erregern, erregerhaltigem Material, VHF-infizierten Tieren oder VHF-erkrankten Personen möglich ist.

Differentialdiagnosen:
Malaria, (Meningokokken-)Sepsis, Gelbfieber, Dengue-Fieber, Hanta-Virus-Infektion, Rickettsiosen, Leptospirose, Typhus abdominalis, Intoxikation (!).

Bei immundefizienten Patienten können auch durch Herpes-simplex- oder Varicella-Zoster-Viren schwere hämorrhagische Syndrome ausgelöst werden.

ren Probentransport sind zu beachten (vergleiche oben). - Der Leichnam muß in eine dicht verschließbare flüssigkeitsdichte Plastikhülle gelegt werden. Diese muß außen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel besprüht werden, bevor sie in den Sarg gelegt wird. Der Leichensack darf nicht mehr geöffnet werden außer – wenn unbedingt erforderlich – von einer geeigneten, vom Gesundheitsamt dafür bestimmten Person. Der Sarg muß bis zur baldigen Verbrennung oder Beerdigung in einem separaten, gekennzeichneten und gesicherten Kühlraum aufbewahrt werden. Bestatter müssen über das Infektionsrisiko aufgeklärt werden. Jede Manipulation an der Leiche hat zu unterbleiben. (Dies gilt auch für evtl. Transporte in das Ausland; ein Einbalsamieren ist nicht statthaft). Der Leichnam sollte bis zur endgültigen Bestattung unter der Aufsicht der Gesundheitsbehörde stehen.

Personalmanagement und -betreuung

Die Leitung der Behandlungseinheit sollte einen kompetenten Arzt zur Vertrauensperson und zum Ansprechpartner des Personals (ggf. Arzt, Personalarzt) mit insbesondere folgenden Aufgaben bestimmen:

- Aufklärung des Krankenhauspersonals einschließlich des Labor- und ggf. Reinigungspersonals über die bestehenden Risiken und Belehrung („Vergatterung") über die notwendigen Schutzmaßnahmen und Verhaltensregeln sowie die Überprüfung deren Einhaltung
- ggf. Ausschluß von Pflegekräften hinsichtlich der Betreuung des Indexpatienten aufgrund besonders bestehender individueller Risiken (z. B. Abwehrschwäche, Schwangerschaft etc.)
- Aktualisierung bzw. Ergänzung der Dienstpläne zur ärztlichen und pflegerischen Versorgung des Indexpatienten auf der einen und Aufrechterhaltung des normalen, ggf. reduzierten Krankenhausbetriebes auf der anderen Seite.

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Das zuständige Kompetenzzentrum bestimmt einen für die evtl. notwendige Presse- und Öffentlichkeitsarbeit Verantwortlichen, der in der Unterrichtung der Medien Erfahrung hat und ständig erreichbar sein muß. Mit Anfragen seitens der Presse muß bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt gerechnet werden, wenn ein Verdacht auf eine lebensbedrohende hochkontagiöse Infektionskrankheit besteht. Eine enge Zusammenarbeit und klare Zuständigkeiten der Pressestellen aller beteiligten Institutionen sind entscheidend, um eine Übereinstimmung von Informationen und Ratschlägen zu gewährleisten und um Glaubwürdigkeit und Kompetenz zu vermitteln. Alle Presseverlautbarungen sind zwischen den Beteiligten abzustimmen und von dem Vertreter der obersten Landesgesundheitsbehörde zu autorisieren. Die Informationen sollten sich auf Fakten beziehen und die Anzahl der Krankheits-, Todes- und/oder Verdachtsfälle angeben. Die Öffentlichkeit muß objektiv über bestehende bzw. auszuschließende Risiken aufgeklärt werden. Nur so kann glaubhaft vermittelt werden, daß es sich um einen Einzelfall handelt und sich die („importierte") Krankheit unter den gegebenen hygienischen, sozialen und geographischen Verhältnissen in der hiesigen Bevölkerung nicht ausbreiten kann. Eine Verletzung des Schutzes personenbeziehbarer Daten der Patienten, ihrer Familien, ihrer Nachbarn und der Kontaktpersonen ist ggf. nur durch eine nicht auf andere Weise abzuwendende unmittelbare Gefahr im Verzuge zu rechtfertigen.

Maßnahmen zur Gefahrenabwehr außerhalb der stationären Einrichtung

Rückruf von Untersuchungsmaterial

Falls der Verdacht auf Vorliegen einer lebensbedrohenden hochkontagiösen In-

fektionskrankheit erst nach dem Versand von Blutproben oder anderem Untersuchungsmaterial geäußert bzw. erhärtet wird, müssen die Proben so schnell wie möglich lokalisiert und entsprechend verpackt in ein Sicherheitslabor verbracht werden. Die Personen, die Kontakt mit dem Untersuchungsmaterial hatten, müssen festgestellt werden (Benachrichtigung des für den Standort des Labors zuständigen Gesundheitsamtes).

Kontaktpersonen

Das Krankentransportunternehmen bzw. das Personal, das den Indexpatienten in die Klinik gebracht hat, sowie ggf. auch der vorbehandelnde bzw. einweisende Arzt oder die Gemeindeschwester etc. müssen über die erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen und Verhaltensregeln informiert werden.

Weiterhin[9] sind alle Personen zu ermitteln bzw. zu registrieren, die unmittelbaren Kontakt zum Patienten nach Ausbruch seiner Erkrankung hatten, und alle Personen, die mit infektiösem Material des Patienten in Kontakt gekommen sein könnten (Risikokategorien I, II, III der Tabelle 3). Dabei kann davon ausgegangen werden, daß Personen in der Inkubationszeit der VHF, d. h. vor dem Auftreten klinischer Symptome (Fieber, Husten, hämorrhagisches Exanthem/Purpura, Blutungen etc.) nicht infektiös sind. Sofern bei Kontaktpersonen das Risiko nicht eindeutig zu ermitteln ist oder sie einer der unten aufgeführten Kategorien nicht eindeutig zuzuordnen sind oder Ungewißheiten bzw. Zweifel bestehen, sind diese einer entsprechend höheren Risikokategorie zuzuordnen. Personen mit lediglich indirekten Kontakten zum Patienten (Kategorie IV) sind dann gezielt zu ermitteln, wenn es zwar unwahrscheinlich ist, daß sie direkt mit Körperflüssigkeiten des Patienten in Kontakt gekommen sind, dieses aber nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Sofern diese Personen bereits bekannt sind, wird man sie selbstverständlich registrieren, z. B. durch Ausgabe von Aussteigekarten etc. Kontaktpersonen 2. Grades müssen nur dann gezielt ermittelt werden, wenn die Kontaktperson, zu der sie ihrerseits direkten Kontakt hatten, selbst an einer importierten hochkontagiösen Infektionskrankheit erkrankt oder dessen verdächtig ist.

Personen mit hohem VHF-Risiko (Kategorie I) und Personen mit engem Kontakt (Kategorie II) sollten für einen Zeitraum von drei Wochen nach der letzten möglichen Exposition unter Beobachtung gestellt, über verdächtige Symptome belehrt, regelmäßig nach verdächtigen Symptomen befragt und engmaschig ärztlich betreut werden. Alle Kontaktpersonen der Kategorien I und II müssen ihre Körpertemperatur zweimal täglich messen. Bei Fieber >38,5°C ist grundsätzlich eine Isolierung und stationäre Betreuung indiziert. Abhängig vom Ausmaß der Exposition und

„Die Ermittlung, Aufklärung und ärztliche Betreuung von Kontaktpersonen ist notwendig, um eine Weiterverbreitung hochkontagiöser Infektionskrankheiten zu verhindern. Gegebenenfalls notwendige Einschränkungen der Bewegungsfreiheit müssen von den Betroffenen von Gesetzes wegen geduldet werden."

Tabelle 2
Virusbedingte hämorrhagische Fieber (VHF): Risikoabschätzung bei Verdachtsfällen

Geringes Risiko/ geringe Wahrscheinlichkeit:
- Aufenthalt in einem Endemiegebiet während der letzten 3 Wochen vor Krankheitsbeginn, wenn es sich um eine Durchschnittsreise mit Hotelaufenthalt handelte
- Ausbruch der Erkrankung später als 21 Tage nach dem letzten Kontakt mit einer möglichen Infektionsquelle

Erhöhtes Risiko/erhöhte Wahrscheinlichkeit:
- Personen, die in Endemiegebieten leben oder längere Zeit arbeiten
- Reisende, die in Endemiegebieten an exotischen Abenteuern teilgenommen haben, "Rucksack"- und Campingtouristen

Besonderes Risiko/hohe Wahrscheinlichkeit:
- Personen, die sich in Endemiegebieten länger als vier Stunden in einem Haus aufgehalten haben, in dem Kranke mit Fieber oder unklarer hämorrhagischer Diathese oder mit vermutetem VHF anwesend waren, oder die Kranke mit diesen Symptomen gepflegt haben (z. B. Mitglieder einer Lebens- oder Wohngemeinschaft, betreuende Freunde, Nachbarn oder als Medizinalpersonen)
- Personen, die Patienten mit Fieber oder hämorrhagischer Diathese nach Tropenrückkehr gepflegt oder behandelt haben
- Personen, die unmittelbaren Kontakt mit der Leiche eines an VHF oder unter VHF-Verdacht verstorbenen Patienten hatten (z.B. bei der Vorbereitung zur Beerdigung, bei der Obduktion)
- Personen, die in einem Endemiegebiet oder in einem Labor direkten Kontakt zu einem Tier hatten, das mit VHF infiziert gewesen sein könnte, oder von diesem gebissen worden sind oder mit dessen Blut, Exkreten oder Kadaver in Berührung gekommen sind (insbesondere Affen, Nagetiere, Fledermäuse)
- Personen, die in den letzten drei Wochen vor Auftreten der Symptome in einem einschlägigen (Virus-)Labor oder Forschungsinstitut gearbeitet haben
- Personen, die unter prekären hygienischen Umständen -- als Patienten oder z. B.
- als Drogengebraucher -- in einem Endemiegebiet mit kontaminierten medizinischen Instrumenten, Spritzen oder Nadeln in Berührung gekommen sind
- Personen mit sexuellen Kontakten zu einem VHF-Verdachtsfall

[9] Die folgenden Ausführungen hinsichtlich Kontaktpersonen beziehen sich im Detail auf VHF. Entsprechende Informationen bezüglich Pest und humaner Affenpocken sind bzw. werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Tabelle 3
Virusbedingte hämorrhagische Fieber (VHF): Differenzierung der Kontaktpersonen nach Risiken

Kontaktpersonen 1. Grades:

Kontaktpersonen mit hohem Risiko (Kategorie I):

- Personen, die direkten Schleimhaut- oder Hautkontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten des Patienten hatten (z. B. durch eine Nadelstichverletzung, bei einem invasiven Eingriff, einer Reanimation oder einer Autopsie)

Kontaktpersonen mit engem Kontakt (Kategorie II):

- Personen, die den Patienten gepflegt oder Untersuchungsproben von ihm bearbeitet haben (z. B. Mitglieder einer Lebens- oder Wohngemeinschaft, betreuende Freunde oder Nachbarn, ggf. vor der Krankenhausaufnahme konsultierte Ärzte, Krankentransportpersonal, betreuendes Krankenhauspersonal einschl. Ärzten, Labormitarbeitern, Reinigungspersonal etc., ggf. Mitarbeiter eines externen Untersuchungslabors)
- Personen, die unmittelbaren Kontakt mit der Leiche eines an VHF verstorbenen Patienten oder dessen Verdächtigen hatten, bevor der Sarg verschlossen wurde
- Personen, die direkten Kontakt zu einem Tier hatten, das mit VHF infiziert war, oder mit dessen Blut, Exkreten oder Kadaver in Berührung gekommen sind
- Personen, die z. B. während eines längeren Fluges in unmittelbarer Nachbarschaft des Indexpatienten gesessen haben, sofern dieser bereits symptomatisch war
- Personen, die direkten Kontakt mit der Kleidung, dem Bettzeug oder anderen Gegenständen hatten, die mit Blut, Urin oder Körperflüssigkeiten des Patienten kontaminiert gewesen sein könnten

Kontaktpersonen mit geringem Risiko (Kategorie III):

- Medizinisches Personal, falls die empfohlenen Schutzmaßnahmen angewendet wurden und dabei direkte Kontakte (z. B. durch verletzte Schutzhandschuhe) weitestgehend ausgeschlossen werden können

Kontaktpersonen im weitesten Sinne (Kategorie IV):

- jegliche andere Art von Kontakten zum Indexpatienten (z.B. Aufenthalt im gleichen Raum, Benutzung der gleichen öffentlichen Transportmittel, allgemeine soziale Kontakte)

Kontaktpersonen 2. Grades (Kategorie V):

- Personen, die direkten Kontakt zu einer Kontaktperson der Kategorien I–IV hatten.

der Sicherheit der Diagnose kann es angezeigt sein, Personen mit hohem Risiko auch ohne bzw. bereits vor Auftreten von Fieber oder anderen Symptomen abzusondern. Bei einigen lebensbedrohenden hochkontagiösen Infektionskrankheiten (Pest, Lassa-, Krim-Kongo-Fieber, Affenpocken) kommt eine **Postexpositionsprophylaxe** in Betracht.

Kontaktpersonen mit geringem Risiko und Kontaktpersonen im weitesten Sinne (Kategorien III und IV), bei denen tägliche Untersuchungen nicht notwendig erscheinen, sollten angewiesen werden, ihren Hausarzt aufzusuchen, sobald sie sich innerhalb von drei Wochen nach der letzten möglichen Exposition unwohl fühlen. Eine Einschränkung der Ausübung der beruflichen Tätigkeit ist in der Regel nicht erforderlich. Infizierte und Ansteckungsverdächtige dürfen nicht in das Ausland reisen. Wenn eine kontinuierliche Beobachtung und tägliche ärztliche Betreuung von Kontaktpersonen erforderlich ist, wird im allgemeinen über Reisen auch innerhalb Deutschlands eher restriktiv zu entscheiden sein. Die genannten Maßnahmen und ggf. weitere Einschränkungen sind von den Betroffenen von Gesetzes wegen (§§ 32 ff BSeuchG) zu dulden. (Man beachte jedoch die Internationalen Gesundheitsvorschriften (vergleiche unten), nach denen es einer unter ärztlichen Beobachtung stehenden Person erlaubt sein soll, „sich frei zu bewegen". Gegebenenfalls ist auszuschließen, daß es sich um eine ansteckungsverdächtige Person handelt, die dann entsprechend abzusondern ist).

Weitere Maßnahmen des Gesundheitsamtes

Der Hauptverwaltungsbeamte und die oberste Landesgesundheitsbehörde (Seuchenreferent) sollten unverzüglich – ggf. über das Lagezentrum der Landesregierung – über das Vorliegen eines Verdachts auf eine lebensbedrohende hochkontagiöse Infektionskrankheit informiert werden. Der Amtsarzt leitet das verantwortliche Managementteam im Krankenhaus und berät sich mit dem zugeordneten Kompetenzzentrum. Aktuelle epidemiologische Informationen sind beim Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin zu erfragen. Von der Landesgesundheitsbehörde kann ein Unterstützungsteam („Aufsuchende Epidemiologie") des RKI angefordert werden. Die frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem RKI ist auch deshalb erforderlich, da dieses die anderen obersten Landesgesundheitsbehörden und die oberste Bundesgesundheitsbehörde (BMG) sowie die WHO, die EU und ggf. die Staaten, in denen (weitere) Kontaktpersonen vermutet werden und/oder aus denen die Indexperson eingereist oder durchgereist ist, informieren muß und ggf. weitere wissenschaftliche und seuchenhygienische Expertise bei nationalen und internationalen Experten einholen sowie Unterstützung bei der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit leisten kann. Zu den weiteren Aufgaben des Gesundheitsamtes gehören u. a. die Überwachung der Kontaktpersonen und Nachermittlungen, die Anordnung bzw. Kontrolle notwendiger Desinfektionsmaßnahmen und ggf. die Organisation und Überwachung der Bestattung (s. o.).

Internationale Gesundheitsvorschriften

Sowohl das nationale Seuchenrecht (Bundes-Seuchengesetz) als auch die Internationalen Gesundheitsvorschriften (International Health Regulations, IHR) werden derzeit novelliert. Nach dem

vorliegenden Entwurf der IHR soll künftig als Einzelfall lediglich das „akute hämorrhagische Fiebersyndrom" diesen Vorschriften unterliegen, andere Syndrome nur, wenn „Häufungen von vordringlicher internationaler gesundheitlicher Bedeutung" auftreten.

„Die Bewertungskriterien können einen oder mehrere der folgenden Punkte umfassen:

- rasche Übertragung in der Bevölkerung,
- unerwartet hohe Todesfallziffer,
- neu erkanntes Syndrom,
- starkes politisches oder Medienecho,
- Handels- und Reisebeschränkungen."

In dem Novellierungsentwurf der IHR ist das akute hämorrhagische Fiebersyndrom im Vergleich zu dieser Arbeit sehr viel unspezifischer definiert als „akuter Fieberanfall von weniger als dreimonatiger Dauer ***und*** (irgendwelche) zwei der nachstehenden Symptome: hämorrhagischer oder Purpura-Hautausschlag, Nasenbluten, Bluthusten, Blut im Stuhl, sonstiges hämorrhagisches Symptom ***und*** Fehlen bekannter prädisponierender Wirtfaktoren". Andere hingegen (z. B. CDC, z. T. RKI) verwenden eine Falldefinition mit geringerer Sensitivität und dafür höherer Spezifität. Auch jede noch so gute Definition bedarf letztlich im konkreten Einzelfall einer vernünftigen Interpretation. Dies gilt insbesondere auch für die in dieser Arbeit vorgenommene Beschreibung und Einteilung der Kontaktpersonen und den darauf beruhenden Maßnahmen.

Literatur

1. Advisory Committee on Dangerous Pathogens (Hrsg) (1996) **Management and Control of Viral Haemorrhagic Fevers.** The Stationery Office, London
2. Benenson AS (Hrsg) (1995) **Control of Communicable Diseases Manual, 16. Aufl.** American Public Health Association, Washington, DC
3. Bundesgesundheitsamt (Hrsg) (1994) **Schutzmaßnahmen bei übertragbaren Krankheiten. Anforderungen der Hygiene an die Infektionsprävention bei übertragbaren Krankheiten. Anlage zu Ziffer 5.1 der „Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention".** Bundesgesundhbl. Sonderheft Mai 1994
4. Bignardi GE (1998) **The new viral haemorrhagic fever infection control guidelines.** Journal of Hospital Infection 39: 169–172
5. CDC (Hrsg) (1988) **Management of Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever** MMWR 37/S-3
6. Ruef C, Raeber PA Komitee der Swiss-Noso (1996) **Vorsichtsmassnahmen im Spital bei vermuteten oder gesicherten Fällen mit viralem hämorrhagischem Fieber.** Swiss-Noso Bulletin Band 3, Nr. 4
7. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1996) **Anforderungen der Hygiene an die Abfallentsorgung, Anlage zu Ziffer 6.8 der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.** Lieferung 13 (Dezember 1996), Stuttgart/Jena/Lübeck/Ulm: Gustav Fischer Verlag
8. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1997) **Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren.** 13. Ausgabe (Stand vom 15.06.1997), Robert Koch-Institut, Berlin
9. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (1998) **Entwurf: Meldekriterien für ausgewählte Infektionskrankheiten.** Epidemiologisches Bulletin Nr. 34/98: 245–247
10. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1997) **Nationale Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien – Verzeichnis der Laboratorien und Leistungsübersicht.** Robert Koch-Institut, Berlin
11. Schumacher W, Meyn E (Bearb.) **Bundes-Seuchengesetz mit amtlicher Begründung und ausführlichen Erläuterungen für die Praxis** 4. Aufl., 1992, Köln: Deutscher Gemeindeverlag, W. Kohlhammer
12. WHO (1998) **Internationale Gesundheitsvorschriften.** Erste erläuterte Fassung (Vorläufiger Entwurf), Januar 1998; Weltgesundheitsorganisation, Genf

Buchbesprechung

S. Becher, S. Wehrmann-Kececioglu
Lexikon der Arbeitsmedizin

1. Auflage, 338 S., Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft mbH, 1999. (ISBN 3-609-68270-1), Broschüre, DM 24,80

Das Lexikon wendet sich an Betriebsärzte, Sicherheitsfachkräfte und Sicherheitsbeauftragte und soll die Verbindung zwischen technischem und medizinischem Arbeitsschutz herstellen. Die Zusammenarbeit zwischen Betriebsärzten und Sicherheitsfachkräften setzt voraus, daß man einander versteht. Für eine Sicherheitsfachkraft mag z.B. der Begriff „STIKO" unverständlich sein, wohingegen kaum ein Betriebsarzt weiß, wie die Einheit der Lichtstärke definiert ist. Die Verbindung zwischen den Fachrichtungen ist den Autoren gut gelungen. Das Lexikon enthält die wesentlichen Schlagworte und Abkürzungen aus der Arbeitsmedizin, dem Arbeitsschutz und der Sicherheitstechnik. Es wird im Anhang durch eine Reihe wichtiger Gesetze und Verordnungen des Bundes zum Arbeitsschutz und zur Arbeitsmedizin ergänzt.

G. Petzold (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 402–407 © Springer-Verlag 1999

H. Idel • Institut für Hygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Malaria

Prophylaxe und reisemedizinische Bedeutung

Zusammenfassung

Die Malaria nimmt mit etwa 1000 jährlich nach Deutschland importierten Fällen einen wesentlichen Stellenwert in der reisemedizinischen Beratung ein, insbesondere da es sich in ca. 80% der Fälle um die gefährliche Malaria tropica handelt, die ohne oder bei zu später Behandlung beim Nichtimmunen tödlich verlaufen kann. Die Malaria tropica wird meist bei Reisen in das tropische Afrika erworben. Die Schwierigkeiten bei der Beratung zur Malariaprophylaxe liegen in der zunehmenden Resistenzentwicklung der Plasmodien gegenüber den Malariamitteln, so daß neben der Chemoprophylaxe auch die notfallmäßige Selbstbehandlung vor der Reise besprochen und durch adäquate Medikamente abgedeckt werden muß. Es gilt insbesondere, die Malaria tropica zu verhindern bzw. rechtzeitig zu behandeln, notfalls durch den Reisenden selbst, wenn Malariaverdacht besteht und ein Arzt nicht kurzfristig erreichbar ist. Dies setzt aber voraus, daß der Reisende weiß, wann Malariaverdacht besteht. Jedes unklare Fieber in den Tropen und auch noch lange Zeit danach ist solange malariaverdächtig, bis das Gegenteil erwiesen ist.

Die Malaria ist weltweit eine der bedeutendsten parasitären Infektionskrankheiten: Nach Angaben der WHO ist die Krankheit in 100 Ländern endemisch; etwa zwei Milliarden Menschen leben in den Malaria Endemiegebieten [1]. Jährlich erkranken nach Schätzungen der WHO ca. 300 bis 500 Millionen Menschen an einer Malaria, 90% davon im tropischen Afrika. Pro Jahr versterben 1,5 bis 2,7 Millionen Menschen daran, etwa die Hälfte davon sind Kinder unter fünf Jahren – meist aus dem tropischen Afrika. Der Grund für die hohe Letalität bei Kleinkindern liegt darin, daß eine passive Immunität (übertragene Antikörper von der teilimmunen Mutter) vier bis sechs Monate nach der Geburt nicht mehr vorhanden ist und eine eigene Teilimmunität gegen Plasmodien noch nicht erworben wurde. Eine sicher schützende Immunität gegenüber Plasmodien wird niemals erworben, sondern nur eine durch jahrelange Exposition aufgebaute Teilimmunität, die vor schwerer Malaria schützt. Diese Teilimmunität geht bei mehrjährigem Aufenthalt in einem nichtendemischen Gebiet wieder verloren [2].

Nach Deutschland werden jährlich bereits seit vielen Jahren ca 1000 Malariafälle importiert, 1998 waren es 994 Fälle, die dem Robert Koch-Institut gemeldet wurden [3]. Meist handelte es sich um Malaria tropica, die im tropischen Afrika erworben wurde. In Deutschland sterben pro Jahr etwa zehn bis 20 Patienten an ihrer auf der Tropenreise erworbenen Malaria. Untersuchungen zum Auftreten von Gesundheitsproblemen bei Reisen in Entwicklungsländer (monatliche Schätzwerte bezogen auf jeweils 100 000 Reisende) haben gezeigt, daß die Malaria mit etwa 2% an der Spitze der schweren Erkrankungen steht, wobei sich diese Angaben auf Westafrika-Reisende beziehen, die keine Prophylaxe durchgeführt haben [4].

Auf dem Gebiet der Impfstoffentwicklung laufen seit Jahrzehnten intensive Forschungsaktivitäten mit unterschiedlichen Ansätzen zur Antigenherstellung. Der von Patarroyo in Kolumbien entwickelte Impfstoff wies in Feldstudien im tropischen Afrika eine ca. 30%ige und in darauffolgenden Studien in Asien keine protektive Wirkung mehr auf. Ein wirksamer Impfstoff ist derzeit nicht in Sicht.

Entwicklungszyklus der Plasmodien im Menschen und klinisches Bild der Malaria

Die Malaria wird hervorgerufen durch Plasmodien: die Malaria tropica durch Plasmodium falciparum, die Malaria tertiana durch P. vivax und P. ovale und

Prof. Dr. med. Helga Idel
Institut für Hygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 402–407 © Springer-Verlag 1999

H. Idel

Malaria – prophylaxis and importance in travel medicine

Summary

Malaria plays an important role in travel medicine since the mean annual incidence of imported malaria to Germany is about 1000 cases per year. The majority of imported cases (about 80%) belongs to P. falciparum malaria, aquired during a stay in subsaharan Africa. Missing or late treatment of P. falciparum malaria might lead to death of non immune patients. Based on the increasing resistance to antimalarials, recommendations for adequate prophylaxis become more and more difficult. Therefore, consultation for stand-by treatment is of special concern. In case of malaria suspicion the traveller should be able to treat himself in situations where a physician is not immediately available. Any fever of unknown origin in endemic regions and even longtime afterwards should be interpreted as suspected malaria until diagnosis is negative.

die Malaria quartana durch P. malariae. Die Plasmodien werden durch den Stich der dämmerungs- und nachtaktiven weiblichen Anophelesmücke bei der Blutmahlzeit übertragen. Hierbei gelangen die Sporozoiten in den menschlichen Kreislauf und innerhalb weniger Minuten in die Leberzellen, in denen sie sich zu Schizonten entwickeln [5, 6]. Aus einem Schizonten entwickeln sich dann Tausende von Merozoiten (bei Plasmodium falciparum ca. 40 000 Merozoiten), diese gelangen nach acht bis 28 Tagen (P. falciparum nach acht, P. vivax nach 13 und P. malariae nach 28 Tagen) in das periphere Blut und befallen die Erythrozyten [2].

„Der Reisende muß wissen, daß jedes unklare Fieber im Malaria-Endemiegebiet und auch noch lange nach Rückkehr (je nach Malariaform Monate bis Jahre) solange malaria-verdächtig ist, bis das Gegenteil erwiesen ist."

In einem weiteren Entwicklungsstadium differenzieren sich nach weiteren 11 bis 24 Tagen (P. falciparum nach 22, P. vivax nach 11 und P. malariae nach 24 Tagen) nach Befall der Erythrozyten einige Merozoiten zu Gamonten [2], die wiederum von Mücken beim Saugakt aufgenommen werden können. Bei P. vivax und ovale überleben in Leberzellen einige Sporozoiten bzw. Merozoiten der ersten Generation als sog. Hypnozoiten, vermehren sich erst nach Jahren und führen somit zu erneuten Anfällen [5]. Bei der Malaria tertiana und quartana erfolgt eine Synchronisierung der Parasitenvermehrung mit Zerfall aller parasitierten Erythrozyten. Es treten regelmäßige Fieberschübe auf. Eine derartige Synchronisierung der Erregerzyklen tritt bei der Malaria tropica nicht auf. Eine Bedeutung bei Entstehung des Fiebers kommt wahrscheinlich u. a. auch der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-1 zu [2, 5, 6].

Krankheitsbilder

Die unterschiedlichen Krankheitsbilder der Malaria seien hier mit den wesentlichen klinischen Symptomen beschrieben, da auch der Reisende über die Symptomatik aufzuklären ist, um ggf. rechtzeitig eine notfallmäßige Selbstbehandlung einleiten zu können. Auf detaillierte Angaben zur speziellen Diagnostik, zum Krankheitsbild und zur Therapie muß an dieser Stelle verzichtet werden; sie sind den entsprechenden Lehrbüchern für Tropenmedizin zu entnehmen.

Bei der ***Malaria tertiana*** treten nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von zwölf bis 20 Tagen zuerst uncharakteristische Symptome auf wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Rückenschmerzen. Danach setzen die regelmäßigen – alle 48 Stunden, d. h. jeden 3. Tag auftretenden – Fieberschübe ein, die der Erkrankung den Namen gegeben haben. Klinisch ähnlich verläuft die sehr viel seltenere ***Malaria quartana***; die Fieberschübe treten jeden 4. Tag auf.

Ganz anders verläuft die ***Malaria tropica***: Nach einer Inkubationszeit von meist sechs bis 14 Tagen beginnt sie ähnlich wie Malara tertiana und quartana mit Abgeschlagenheit, Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen sowie mit Fieber, das jedoch nicht in charakteristischen Intervallen verläuft, sondern unregelmäßig (z.B. in septischen Verläufen oder als Continua); es kommen auch subfebrile und selten sogar afebrile Verläufe vor; Diarrhoen treten relativ häufig auf. Wenn keine Malariatherapie durchgeführt wird, da die Symptome verkannt und z.B. für eine Grippe gehalten werden, kann sich hieraus eine komplizierte Malaria mit hoher Parasitämie (>5%) und eine zerebrale Malaria mit Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma entwickeln. Die mit Parasiten befallenen Erythrozyten adhärieren bei der Malaria tropica an den Gefäßendothelien und begünstigen eine Thrombenbildung. Hierdurch wird die Organdurchblutung empfindlich gestört, so daß u.a. hierin eine Ursache für die zerebrale Malaria, aber auch für das Versagen der Niere und anderer Organe gesehen werden muß [5].

Vorbeugende Maßnahmen: Expositions- und Chemoprophylaxe

Die Expositionsprophylaxe ist nicht alternativ zur Chemoprophylaxe zu sehen, sondern stellt eine zusätzliche Maßnahme dar.

Expositionsprophylaxe

Eine wichtige präventive Maßnahme ist der Schutz vor den dämmerungs- und nachtaktiven Anophelesmücken:

- durch Aufenthalt in mückensicheren Räumen (Klimaanlagen, Fliegengitter) und durch Benutzung intakter Moskitonetze,
- bei Aufenthalten im Freien in der Dämmerung und nachts sollten der Kopf, die Arme und Beine bedeckt sein,
- das Einreiben mit Repellents ist sinnvoll, kann jedoch niemals sicher schützen.

Chemoprophylaxe

Die Präparate zur Malariaprophylaxe können zwar die Infektion nicht verhindern, wohl aber u.a. durch Unterbrechung der erythrozytären Entwicklungsphase der Plasmodien den Ausbruch der Erkrankung unterdrücken. So dringt z.B. Chloroquin in den Erythrozyten und in die Nahrungsvakuole des Trophozoiten ein und blockiert die parasitenspezifische Hämpolymerase und damit den Abbau des für den Parasiten toxischen Häms, das bei der Verdauung vom Hämoglobin abgespalten wird [5, 6].

Ein großes Problem ist durch die zunehmende Entwicklung von Resistenzen der Plasmodien gegenüber den Malariamitteln entstanden. Es ist auffallend, daß sich Resistenzen zunehmend schneller gegen die eingesetzten Präparate entwickeln: Während erste Resistenzen gegenüber Chloroquin 1957, d.h. etwa zehn Jahre nach Beginn des Chloroquin-Einsatzes auftraten, wurden Resistenzen gegenüber Mefloquin nach ca. acht Jahren und solche gegenüber Halofantrin und Atovaquon bereits nach kurzer Zeit beschrieben. Wegen der Resistenzentwicklung können die Maßnahmen zur Prophylaxe kaum noch isoliert von der Mitnahme von Medikamenten zur notfallmäßigen Selbstbehandlung gesehen werden. Da der Einsatz der Malariamittel zur Prophylaxe und notfallmäßigen Selbstbehandlung sich nach den Resistenzzonen richtet, wird zuerst die WHO- Einteilung der Malariaendemiegebiete in die Resistenzzonen A bis C vorgestellt (Tabelle 1, Abb. 1).

WHO-Einteilung der Malaria- Endemiegebiete in folgende Resistenzzonen [7]

Zone A: Das Risiko ist allgemein gering und saisonbedingt, in vielen Gebieten (z.B. Stadtgebieten) besteht kein Risiko. P. falciparum kommt nicht vor oder spricht auf Chloroquin an (Beispiele: Länder Nordafrikas, Südosttürkei).

Zone B: Das Risiko ist hier meist gering. Chloroquin als Monosubstanz schützt gegen P. vivax. (Beispiele: Bangladesch, Indien, Nepal, Sri Lanka). In Kombination mit Proguanil verleiht Chloroquin einen gewissen Schutz gegen P. falciparum und kann den Krankheitsverlauf bei einer Erkrankung trotz Prophylaxe mildern.

Zone C: Hohes Risiko in den meisten Teilen dieser Zone in Afrika mit Ausnahme einiger hochgelegener Gebiete. In Asien und Amerika ist in dieser Zone das Risiko meist gering, im Amazonasbecken (Siedlungs-und Bergbaugebiet) indessen teilweise hoch (Beispiele: alle Länder des tropischen Afrikas einschließlich Madagaskar, Teile Asiens wie z. B. Thailand, Teile Südamerikas).

Chemoprophylaxe und notfallmäßige Selbstbehandlung

Aus den bisherigen Schilderungen geht hervor, daß die Malariaprophylaxe keinen absolut sicheren Schutz vor einer Malaria bietet. Die reisemedizinische Beratung über Malariamittel beinhaltet da-

Tabelle 1
Empfohlene Malariamedikamente nach Resistenzzonen (WHO, 1998, aus [9])

Zone	Charakteristika	Medikamente zur Vorbeugung	Notfallmedikation
A	Gebiete ohne Chloroquin-resistenz oder	Chloroquin	kein
	ohne P. falciparum	keine	Chloroquin
B	Gebiete mit Chloroquin-resistenz	Chloroquin + Proguanil	Mefloquin
		Keine	(Atovaquon/Proguanil)
C	Gebiete mit hochgradiger	Mefloquin (Doxycyclin)	keine
	Chloroquinresistenz oder	Chloroquin + Proguanil	Mefloquin
	Multiresistenzen	Keine	(Atovaquon/Proguanil)

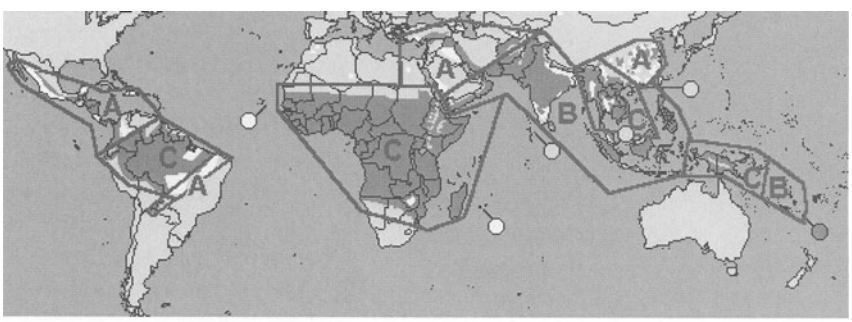


Abb. 1 ▲**Malaria-Resistenzzonen, nach WHO**
Quelle: International Travel and Health 1998, aus „Reisemed", © Wulf J. Hartmann

her sowohl die Chemoprophylaxe als auch die notfallmäßige Selbstbehandlung. Der Arzt muß allerdings unbedingt die Symptome einer Malaria – insbesondere der Malaria tropica – erklären, damit sich der Reisende bei Malariaverdacht im Notfall selbst behandeln kann; nach einer Selbstbehandlung ist in jedem Fall sobald wie möglich ein Arzt aufzusuchen. Das Präparat zur notfallmäßigen Selbstbehandlung sollte dann eingenommen werden, wenn Malariaverdacht, d.h. Symptome wie bei einem grippalen Infekt ab sieben Tage nach der Ankunft im Malariagebiet auftreten und ein Arzt nicht unverzüglich erreichbar ist.

Malaria-Schnelltests sollten vorrangig von Ärzten durchgeführt werden. Falls Personen, die sehr häufig, z.B. aus beruflichen Gründen, in die Tropen reisen, einen Schnelltest zur Selbstanwendung mitnehmen wollen, sollten sie vorher die Durchführung üben, damit nicht allein durch unsachgemäße Handhabung falsch negative Ergebnisse resultieren. In jedem Fall sollte bei negativem Ergebnis der Test nach einigen Stunden wiederholt werden. Einige Autoren bezweifeln allerdings wegen falsch negativer Ergebnisse die Verläßlichkeit [8]. Aus den genannten Gründen ist die derzeitige Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) zu Malaria-Schnelltests, daß diese als alleinige diagnostische Grundlage in der Malariadiagnostik nicht geeignet seien.

Medikamente gegen Malaria

Bei der Beratung zur Malariaprophylaxe und zur Notfalltherapie sind genaue Angaben zum Reiseziel und zur Reisedauer unerlässlich (Übersicht 1). Es ist nicht ausreichend, nur das Reiseland zu erfragen und der jeweiligen Resistenzzone A bis C zuzuordnen. Dies sei am Beispiel einer Beratung für eine Thailandreise vorgestellt: In Nordthailand besteht ein hohes Malariarisiko, so daß für diese Risikogebiete der Zone C das Mefloquin (Lariam®) als Malariaprophylaxe empfohlen werden sollte; in den Grenzgebieten zu Kambodscha, Myanmar und Laos bestehen jedoch so hochgradige Resistenzen gegenüber den meisten Präparaten zur Malariaprophylaxe, daß von der WHO Doxycyclin als Prophylaxe empfohlen wird; in Südthailand dagegen besteht kaum ein Malariarisiko.

„Für die Beratung zur Malariaprophylaxe ist es nicht ausreichend, das Reiseland zu erfragen und der jeweiligen Resistenzzone zuzuordnen."

Für die individuelle Beratung müssen außerdem Grundleiden berücksichtigt werden sowie Unverträglichkeiten bei der Einnahme von anderen Präparaten aufgrund von Vorerkrankungen des Reisenden.

Hier sei eine kurze Übersicht über die Malariamedikamente in Anlehnung an die Empfehlungen der DTG [9] gegeben [s. auch 10, 11]. In jedem Fall sind für alle Präparate zur Prophylaxe und zur notfallmäßigen Selbstbehandlung zusätzlich die Herstellerangaben im Beipackzettel zu beachten!

Chloroquin (Resochin®, Weimerquin®, Chlorochin®) kann in Gebieten ohne Chloroquinresistenz zur Prophylaxe eingesetzt werden. Es ist nach bisherigem Wissensstand auch bei Schwangeren und Kleinkindern einsetzbar. Als Nebenwirkungen können gelegentlich kurzfristige Magenbeschwerden, Augenflimmern und Schwindel auftreten. Bleibende Schäden der Netzhaut sind nur bei Dauereinnahme über Jahre in seltenen Fällen zu erwarten. Nach fünf Jahren regelmäßiger Chloroquineinnahme sollten deshalb halbjährliche augenärztliche Untersuchungen veranlaßt werden. Chloroquin darf bei Patienten mit Psoriasis, Porphyrie und bei Epileptikern unter adäquater Therapie nur in Abwägung des Malariarisikos eingesetzt werden. In Gebieten ohne Chloroquin- Resistenz kann Chloroquin auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung bei Malariaverdacht verwendet werden.

Proguanil (Paludrine®) kann in Gebieten mit Chloroquinresistenz zusätz-

Übersicht 1
Checkliste zur Malaria-Prophylaxe-Beratung durch den Arzt

1. Aufklärung des Reisenden über das Malariarisiko
2. Schwangeren Frauen und Kindern unter 5 Jahren vom Aufenthalt in Malariagebieten grundsätzlich abraten
3. Information über die Maßnahmen zur Vermeidung von Insektenstichen
4. Warnung daß Malariaerkrankung trotz Chemoprophylaxe auftreten kann
5. Information über die Symptome einer Malaria und die Notwendigkeit, bei Auftreten dieser Symptome einen Arzt aufzusuchen; Hinweis auf die Lebensgefahr bei verzögerter Diagnostik und Therapie
6. Frage nach vorbestehenden Krankheiten, regelmäßiger Medikamenteneinnahme und Allergien, bei Frauen Frage nach bestehender Schwangerschaft
7. Frage nach geplanten Aktivitäten während der Reise, z. B. Tauchen und Bergsteigen
8. Aufklärung über die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente zur Vorbeugung bzw. zur notfallmäßigen Selbsttherapie
9. Hinweis auf die Notwendigkeit der Chemoprophylaxe bis 4 Wochen nach Verlassen des Malariagebietes
10. Aufklärung über die Nebenwirkungen der verordneten Medikamente
11. Hinweis darauf, daß bei Malaria oder Malariaverdacht während der Reise ein Arzt nach Rückkehr aufgesucht werden sollte
12. Mitgabe von schriftlichem Informationsmaterial zum Verbleib bei dem Reisenden.
13. Empfehlung an den Reisenden, bei Kauf von Malariamedikamenten im Ausland möglichst nur in Deutschland zugelassene Präparate zu verwenden

Quelle: Internet-Homepage der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (http://www.dtg.mwn.de/malaria/malproph.htm)

lich zur Chloroquinprophylaxe eingenommen werden, um eine additive Schutzwirkung zu erreichen. Nach Einnahme von Proguanil kann es zu vorübergehendem Haarausfall oder Magenbeschwerden kommen, sehr selten auch zu Mundulzerationen. Nach bisherigem Wissensstand kann Proguanil auch bei Schwangeren und Kleinkindern eingesetzt werden.

Mefloquin (Lariam®) bietet in Gebieten mit hohem Malariarisiko und häufiger Chloroquinresistenz in der Prophylaxe derzeit den besten Schutz. Es kann auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung bei Malariaverdacht eingesetzt werden. Wegen gelegentlicher neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, die in seltenen Fällen schwer verlaufen können, sollen Personen mit psychischen Erkrankungen oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte sowie Personen mit verantwortungsvoller Tätigkeit und besonderen Anforderungen an die räumliche Orientierung (z.B. Piloten, Gerätetaucher u.ä.) keine Prophylaxe mit Mefloquin betreiben. Außerdem sollte Mefloquin nicht Patienten mit bekannten Erregungsleitungsstörungen des Herzens sowie gleichzeitig mit Medikamenten vom Chinidintyp gegeben werden. Eine Wechselwirkung mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder sonstigen Antiarrhythmika ist nach derzeitigem Wissensstand nicht völlig auszuschließen. Als weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen und allergische Hautreaktionen beobachtet worden. Schwangere im ersten Trimenon sowie Säuglinge unter 5 kg Körpergewicht oder jünger als drei Monate sollten Mefloquin nicht einnehmen. Während und bis drei Monate nach der letzten Mefloquineinnahme wird eine konsequente Schwangerschaftsverhütung angeraten.

Doxycyclin allein ist zur Therapie nicht geeignet. Es wird zur Prophylaxe in Gebieten mit Chloroquin- und Mefloquinresistenzen empfohlen (z. B. Grenzgebiete Thailands s.unten). Schwangere und Kinder unter acht Jahren sollten kein Doxycyclin erhalten.

Halofantrin (Halfan®) ist nur zur Therapie unter klinischer Überwachung einsetzbar, da es einen arrhythmogenen Effekt haben und zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen kann. Deshalb ist Halofantrin als Medikament für die notfallmäßige Selbstbehandlung trotz guter Wirksamkeit und subjektiv geringer Nebenwirkungen in aller Regel nicht mehr zu empfehlen. Es ist kontraindiziert bei bekannten Herzerkrankungen sowie in Kombination mit Arzneimitteln, die zu einer QT-Zeit-Verlängerung führen können. Eine evtl. vorbestehende QT-Zeit-Verlängerung muß durch ein EKG ausgeschlossen sein.

Atovaquon/Proguanil (Malarone®) ist seit 1997 zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica zugelassen; es kommt daher auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung in Frage. Für die Prophylaxe ist dieses Präparat noch nicht zugelassen. Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen sind selten, leicht und vorübergehend; größere Erfahrungen bei Europäern stehen jedoch noch aus. Dies gilt auch für die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit. Das Mittel sollte nicht gleichzeitig mit Tetracyclinen (Doxycyclin) eingenommen werden.

Artemisinin-Derivate werden in den Tropen zunehmend zur Malariatherapie eingesetzt; sie sind in Deutschland jedoch derzeit noch nicht zugelassen. Zur notfallmäßigen Selbstbehandlung sind sie zur Zeit nicht zu empfehlen.

Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar®) ist zur Prophylaxe nicht geeignet; zur Therapie kommt es vor allem in Afrika noch häufig zum Einsatz. Fansidar® ist in Deutschland nicht mehr zugelassen. Es wird nur in Ausnahmefällen zur notfallmässigen Selbstbehandlung empfohlen. Eine Besonderheit stellt die Malariaprophylaxe für Westkambodscha und die Grenzgebiete Thailands zu Kambodscha/Myanmar/Laos dar: Hier wird Doxycyclin von der WHO empfohlen und als Präparat zur notfallmäßigen Selbstbehandlung Mefloquin. Um einen ausreichend hohen Wirkstoffspiegel zu erreichen, sollte mit der Chemoprophylaxe eine Woche vor Einreise in das Malariagebiet begonnen werden. Bei Unsicherheiten zur Verträglichkeit von Mefloquin kann mit der Einnahme bereits zwei bis drei Wochen vor Abreise begonnen werden [9]. Die Chemoprophylaxe ist bis vier Wochen nach Verlassen des Malariagebietes durchzuführen.

Prophylaxe für Schwangere

Bevor über die Malariaprophylaxe gesprochen wird, sollte der beratende Arzt erst einmal grundsätzlich die Notwendigkeit der Tropenreise – insbesondere in Malariaendemiegebiete, in denen Resistenzen bestehen – unter den gegebenen Umständen diskutieren, denn eine Malaria in der Schwangerschaft gefährdet das Leben von Mutter und Kind und kann zur Fehlgeburt oder Totgeburt führen. Derartige Reisen sollten (nicht allein wegen des Malariarisikos!) nur durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind.

„Reisen in Malariaendemiegebiete sollten von Schwangeren wegen der Risiken für Mutter und Kind nur durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind!"

Folgende Ratschläge sollten bei nicht aufschiebbaren Tropenreisen von der Schwangeren befolgt werden [7, 9]:

Expositionsprophylaxe

Die konsequente Einhaltung der Expositionsprophylaxe (s. oben) ist besonders wichtig.

Präparate für die Chemoprophylaxe

- Chloroquin und Proguanil können zur Prophylaxe auch in der Schwangerschaft genommen werden;
- Mefloquin darf ab dem 4. Schwangerschaftsmonat zur Prophylaxe eingesetzt werden;
- Mefloquin darf nicht im 1. Trimenon eingesetzt werden (daher müssen auch Frauen im gebährfähigen Alter darauf hingewiesen werden, daß eine Schwangerschaft bis drei Monate nach der letzten Mefloquineinnahme verhütet werden muß);
- eine Prophylaxe mit Doxcyclin darf in der Schwangerschaft in keinem Fall durchführt werden.

Vorgehen bei Malariaverdacht

- Bei Malariaverdacht muß unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Nur wenn dieser nicht sofort erreichbar ist, sollte die als Notfallmedikament mitgeführte Behandlungsdosis angewendet werden; hier ist Chinin das Mittel der Wahl;
- bei einer Selbstbehandlung muss in jedem Fall so schnell wie möglich ein Arzt aufgesucht werden.

Prophylaxe für Kinder

Auch hier gilt als erster Grundsatz, daß Kleinkinder nur bei zwingender Notwendigkeit auf eine Tropenreise mitgenommen werden sollten, denn eine solche Reise kann lebensbedrohlich für Kleinkinder werden (s. auch 12]. Folgende Ratschläge sollten bei nicht aufschiebbaren Tropenreisen für Kleinkinder befolgt werden [7, 9]:

Expositionsprophylaxe

Die konsequente Einhaltung der Expositionsprophylaxe (s. oben) ist für Kleinkinder besonders wichtig.

Präparate für die Chemoprophylaxe

- Chloroquin und Proguanil dürfen in adäquater Dosierung auch Säuglingen und Kleinkindern gegeben werden.
- Die Präparatsraten am besten zerdrückt mit Marmelade, Bananen oder anderen Nahrungsmitteln verabreicht werden. Einige Präparate stehen auch als Sirup zur Verfügung, jedoch ist die Haltbarkeit in den Tropen geringer.
- Bei Kindern unter acht Jahren darf keine Doxycyclin-Prophylaxe durchgeführt werden.
- Alle Malariamittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, da Chloroquin bei Überdosierung besonders bei Kindern eine toxische Wirkung hat.

Malariaverdacht

Bei einer fieberhaften Erkrankung des Kindes muß unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Bei Kleinkindern sollte auch bei einer nicht fieberhaften Erkrankung stets die Möglichkeit einer Malaria in Betracht gezogen werden.

Literatur

1. Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg) (1998) **Der Weltgesundheitsbericht 1998 - Leben im 21. Jahrhundert, eine Vision für alle.** Kilian Verlag
2. Kretschmer H, Bienzle U, Klauß V, Kremsner PG, Leichsenring M (1996) **Malaria. In: Knobloch J (Hrsg) Tropen- und Reisemedizin.** Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag; S. 134–163
3. Robert Koch-Institut (Hrsg) (1999) **Epidemiologisches Bulletin 4/99, Berlin (1999)**
4. Steffen R, Lobel HO (1996) **Travel medicine.** In: Cook GC (ed) Manson's tropical diseases. 20th ed. London: WB Saunders
5. Mehlhorn H, Piekarski G (1998) **Grundriß der Parasitenkunde.** Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag
6. Lingelbach K (1994) **Malaria.** In: Röllinghoff M, Rommel M (Hrsg.) Immunologische und molekulare Parasitologie. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag; S. 105–126
7. Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg.) (1998) **WHO: Reisen und Gesundheit.** Kilian-Verlag
8. Püschel K, Lockemann U, Dietrich M (1998) **Malaria – Immer wieder Todesfälle infolge verspäteter Diagnose.** Deutsches Ärzteblatt 95 (43)
9. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) **Empfehlungen zur Malariavorbeugung, Stand: Mai 1998**
10. Nothdurft HD, Bienzle U, Burchard GD, Döller PC, Klauß V, Kretschmer H, Schönfeld C (1996) **Malaria-Prophylaxe**. In: Knobloch, J (Hrsg.): Tropen- und Reisemedizin. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag; S. 561–565
11. Frühwein N, Nothdurft HD (1996) **Gesundheit auf Reisen. Ein medizinischer Ratgeber für Fernreisende.** Ostfildern: J. Fink-Kümmerly + Frey Verlag GmbH
12. Mockenhaupt FP, Thies FL, Meyer ChG (1998/99) **Malaria im Kindesalter.** pädiat. prax.55: 305–318

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 408–410 © Springer-Verlag 1999

H. Schmitz · Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg

Dengue-Fieber

Zusammenfassung

In Bezug auf Häufigkeit und Schwere des Krankheitsbildes stellt das Dengue-Fieber die wichtigste tropische Virusinfektion dar. Pro Jahr rechnet man mit mit mehreren Millionen Infektionen insgesamt. Auch mehrere Tausend deutsche Touristen erkranken schätzungsweise. Durch die Zunahme von Insekten und durch den Flugverkehr haben sich die vier Dengue-Stämme weltweit stark ausgebreitet. Es besteht die Möglichkeit, das Dengue-Fieber mehrfach und zwar mit zunehmender Schwere zu bekommen. Zweitinfektionen, die inzwischen auch bei Touristen gefunden werden, können besonders bei Kindern lebensbedrohlich sein, wenn sich ein hämorrhagisches Fieber entwickelt. Eine primäre Dengueinfektion kann durch Bestimmung von IgM- und IgG-Antikörpern gegen das Virus festgestellt werden. Für die Bestimmung des für die Infektion verantwortlichen Serotypes ist die PCR geeignet. Differentialdiagnostisch ist an eine Reihe von anderen Parasiten- und Virusinfektionen zu denken. Die Therapie ist symptomatisch. Infusionen können bei schwerem Dengue-Fieber lebensrettend sein.

Noch Mitte des 20. Jahrhunderts stand das Dengue-Fieber in seiner Bedeutung ganz im Schatten des Gelbfiebers. Dieses konnte durch die Einführung und Verbreitung eines hochwirksamen Lebendimpfstoffes sehr effizient bekämpft werden und tritt nun praktisch nur noch bei Ungeimpften auf. Für die vier Serotypen des Dengue-Fiebers steht ein ähnlich effektiver Impfstoff noch aus. Daher ist inzwischen das Dengue-Fieber die wichtigste Insekten-übertragene Viruserkrankung des Menschen.

Epidemiologie

Dengue-Fieber kommt in allen tropischen und subtropischen Gebieten der Erde vor, wobei Südeuropa gegenwärtig ausgenommen werden kann. Die Verbreitung ist fest an das Vorkommen von Aedes-Insekten, insbesondere von A. aegypti und A. albopictus als häufigste Überträger gekoppelt. In den Tropen haben sich die Insekten in den letzten 20 Jahren wieder erheblich ausgebreitet, teils durch geringere Anwendung von Insektiziden wie DDT, teils durch Urbanisation mit Entstehung neuer Brutstätten in den Wasserstellen der Slums [1]. Nach einer Infektion vermehrt sich das Virus in den Speicheldrüsen der Insekten, die dann über die gesamte Lebenszeit von zwei bis vier Monaten infektiös bleiben. Als Reservoir sind daher vor allem die Insekten von Bedeutung.

Serotypen des Virus

Der schnelle Transport von infizierten Menschen und gelegentlich auch von infizierten Insekten durch den zunehmenden Flugverkehr hat inzwischen zu einer weltweiten Verteilung der vier verschiedenen Dengue-Stämme und Subtypen geführt. Diese Situation begünstigt Mehrfachinfektionen mit den verschiedenen Dengue-Viren. Es ist verständlich, daß durch Einführung eines neuen Virus-Serotyps massenhafte Ausbrüche in den Tropen mit Tausenden von Krankheitsfällen beobachtet werden. Zwischenzeitlich kommt es dann in einer teilimmunen Bevölkerung nur zu sporadischen Infektionen.

„Durch die Zunahme von Insekten und durch den Flugverkehr haben sich die vier Dengue-Stämme weltweit stark ausgebreitet."

Hauptinfektionsgebiete sind immer noch Südostasien und die Karibik, wo sich auch die meisten Touristen infizieren. Aber auch in Südamerika und Afrika kommen Infektionen vor. Jährlich werden mehrere Millionen Infektionen weltweit beobachtet, wobei in den Endemiegebieten gesicherte Labordiagnosen selten sind. Ca. eine Million Fälle von schwerem Dengue-Fieber mit Hämorrhagien hat die WHO in den letzten 25 Jahren gezählt [2]. Nach unseren Schätzungen dürften ca. 1000–1500 Touristen pro Jahr mit Dengue-Fieber-Infektionen nach Deutschland zurückkehren. Auch Dengue-Zweitinfektionen werden mehr und mehr bei Touristen beobachet.

Ätiologie

Bei den Dengue-Viren handelt es sich um ca. 50 nm große umhüllte, positiv-Strang-RNA-haltige, sphärische Partikel.

Dr. Herbert Schmitz
Abt. Virologie, Bernhard-Nocht-Institut,
Bernhard-Nocht-Str. 74, D-20359 Hamburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 408–410 © Springer-Verlag 1999

Dengue fever

Summary

Considering its frequency and fatality rate dengue fever repesents the most important tropical virus infection. Several millions of infected people including thousands of German tourists are recorded annually. Due to the increase of insect populations and intercontinental travelling the four dengue serotypes nowadays can be found worldwide. Sequential dengue fever infections have been reported to occur with increasing severity. Secondary infections, which are also found in tourists, may be associated with hemorrhagic fever and may be life- threatening, especially in children. During primary infection, a laboratory diagnosis can be made by detecting both IgM- and IgG-antibodies. The serotype involved can be identified by PCR. Dengue fever-like symptoms can also be caused by a variety of parasitic or virus infections. Although a specific therapy is not available, intravenous infusions may be of vital importance during dengue hemorrhagic fever.

Sie sind mit den anderen Flaviviren eng verwandt (Abb. 1), dies zeigt sich auch an kreuzreagierenden Epitopen auf der Virushülle (E-Glykoprotein). Auch wenn nur die RNA in Verozellen eingeschleust wird, kommt es zur Virusvermehrung. Durch Sequenzanalysen, vor allem im Glykoprotein kodierenden 5' Ende der RNA, kann man jeden der vier Serotypen nochmals in Topotypen unterteilen, welche die regionale Herkunft der Isolate widerspiegeln. Diese sind durch die Kästchen in Abb. 1 angedeutet.

Klinik

Die Inkubationszeit nach Mückenstich beträgt vier bis zehn Tage. Meist kommt es zu einem abrupten Fieberanstieg mit einer virämischen Phase (1.–4. Krankheitstag). Die Patienten klagen über starke retroorbitale Kopf-, Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen („breakbone fever"). Häufig kommt es zu einem erythematösen Hautausschlag, besonders im Gesicht und an der Brust, wobei die Rötung sich nicht wegdrücken läßt, weil sie aus ausgetretenen Erythrozyten besteht („Rash"). Bei erneutem Anstieg der Körpertemperatur am 4.–5. Krankheitstag kann wiederum ein scharlach- oder masernartiges Exanthem an den Beinen auftreten. Fast immer zeigen die Patienten eine Lymphknotenschwellung mit Leukopenie, eine unterschiedlich starke Thrombozytopenie sowie eine leichte Erhöhung der Transaminasen. Gelegentlich beobachten wir aber auch Symptome einer Meningoenzephalitis, wobei eine Pleozytose im Liqour festzustellen ist.

Insbesondere bei Kindern in Endemiegebieten kann sich ein hämorrhagisches Fieber evtl. mit Schocksyndrom entwickeln. Die Krankheit verläuft zuerst wie das übliche Dengue-Fieber, am 4.–5. Krankheitstag, wenn wie beim Gelbfieber nach einem Fieberabfall die zweite Krankheitsphase beginnt, entwickelt sich jedoch eine zunehmende hämorrhagische Diathese (Nasenbluten, Petechien an der Haut etc.) bzw. eine Koagulopathie. Diese kann durch intravasalen Flüssigkeitsverlust schnell in ein Schocksyndrom mit Bradykardie übergehen und Infusionen notwendig machen. Bei Hämatokrit-Messungen ist der

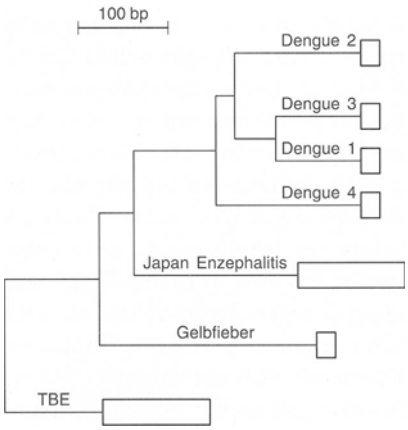


Abb. 1 ▲**Phylogenetischer Baum der wichtigsten human-pathogenen Flaviviren (envelope Genanalyse). Die Variabilität der verschiedenen Isolate eines Virus (Stämme, Topotypen, Quasispecies) ist durch die Breite der Kästen dargestellt**

niedrige Ausgangswert der z.T. unterernährten Kinder zu beachten. Bei guter Behandlung sterben nur 1% der Kinder mit hämorrhagischem Fieber, ohne Behandlung können es u.U. 50% sein.

Pathogenese

Bezüglich der Pathogenese sind verschiedene Hypothesen entwickelt worden. Besonders wichtig ist die „enhancement Theorie". In vitro kann gezeigt werden, daß Dengue-Viren aus einer Zweitinfektion mit nicht neutralisierenden Antikörpern aus einer Erstinfektion Immunkomplexe bilden. Diese Komplexe aus Virus und Antiköper binden an die Fc-Rezeptoren von Monozyten/Makrophagen in Kultur. Dies führt im Vergleich zu Kulturen ohne Antikörperzusatz zu einer stärkeren Virusaufnahme in die Zellen und zu einer verstärkten Virusproduktion. Die In-vitro-Daten werden auch durch epidemiologische Daten untermauert. Hämorrhagische Verläufe werden u.a. bei Zweitinfektionen beobachtet und auf Immunkomplexbildung und „enhancement" mit nicht-neutralisierenden Antikörpern aus einer Erstinfektion zurückgeführt.

So läßt sich in Epidemiegebieten bei Kindern Dengue-hämorrhagisches Fieber bevorzugt auf Zweitinfektionen zurückführen, wobei die heterologen Antikörper gegen einen frühere Dengue-

Serotyp schon vor der Erkankung nachzuweisen sind. Dagegen stellen sich die klinisch leichter verlaufenden Infektionen als primäre Infektionen dar, Dengue-Antikörper treten dabei erst im Verlauf der Erkrankung auf. Wir konnten kürzlich zeigen, daß bei zwei Touristen in den Serumproben vom ersten bzw. zweiten Krankheitstag sowohl IgG-Antikörper gegen Dengue-Virus als auch besonders hohe Viruskonzentrationen mit der RT-PCR nachzuweisen waren. Offenbar geht auch in vivo eine Zweitinfektion, die durch den Nachweis präformierter heterologer Antikörper diagnostiziert werden kann, mit einer besonders hohen Virämie einher.

Zusätzlich gibt es aber auch Hinweise, daß bestimmte Dengue-Topotypen, insbesondere solche von Dengue 2, besonders schwere und auch das Nervensystem betreffende Infektionen auslösen können. Histologisch wird beim Menschen eine Virusvermehrung im retikuloendothelialen System gefunden. Das Virus vermehrt sich wahrscheinlich auch in Endothelzellen. In der Haut sind perivaskuläre Infiltrate mit mononukleären Zellen nachweisbar.

Über die Natur der Gerinnungsstörung ist viel spekuliert worden. Es finden sich keine engen Korrelationen mit der Produktion bestimmter Chemokine (TNF alpha). Die zerebralen Komplikationen könnten nach neueren Erkenntnissen mit der Apoptose nach Infektion von Nervenzellen in Zusammenhang stehen [3].

Diagnostik

Das Dengue-Virus läßt sich sowohl in Aedes albopictus- (C6/36-Klon) Zellen als auch in Verozellen (Affenniere) gut aus frischen Serumproben anzüchten, wenn die Proben noch keine Antikörper enthalten (zwischen dem 1.–4. Krankheitstag). Zuverlässiger ist allerdings die RT-PCR, insbesondere, wenn die Proben längere Lager- oder Versandzeiten hinter sich haben. Mit letzterer Methode wird immer auch gleich der Serotyp bestimmt, was für Personen, die sich durch häufige Reisen mehrfach verschiedenen Dengue-Viren aussetzen, von Bedeutung sein kann [4]. Auf den schwereren Verlauf einer Zweitinfektion wurde bereits hingewiesen. Wir führen die RT-PCR im vollautomatischen TaqMan®-Gerät durch, was neben der Angabe des Serotyps auch eine Aussage über die Viruslast erlaubt.

IgM-Antikörper gegen Dengue-Virus sind etwa am 4. Krankheitstag nachweisbar. Einen Tag später finden sich meist auch IgG-Antikörper. Auffallend lange dauert die Bildung spezifischer Antikörper nach unseren Beobachtungen, insbesondere bei einer Dengue-Typ-2-Infektion, so daß manchmal zwei bis drei Wochen vergehen können, bevor eine serologische Diagnose möglich ist. Für die Bestimmung von IgM-Antikörpern werden μ-capture Testsysteme verwendet, wir verwenden als Antigen Dengue-Virus aus Gewebekulturüberstand. Die Gewebekulturzellen (Vero) dienen zur Bestimmung von IgG-Antikörpern mit der Immunofluoreszenz. Eine ausschließliche Bestimmung von Dengue IgM-Antikörpern ist zumindest für die Diagnose einer Zweitinfektion nicht ausreichend, da dann häufig keine IgM-Antikörper mehr gebildet werden. Insoweit ist auch ein käuflicher Dengue-Antikörperschnelltest (Panbio) problematisch, da er nach unseren Erfahrungen IgG-Titer erst ab einer Höhe von 1:640 erfaßt.

Differentialdiagostik

Differentialdiagnostisch ist an erster Stelle an eine Malaria tropica zu denken. Eine Vielzahl von Tropenviren wie Chikungunya-, Ross-River-, West Nile-, Rifttal- und Sandfliegen-Virus können Dengue-artige Krankheitsbilder hervorrufen. Am häufigsten diagnostizieren wir Chikungunya-Virus- und Ross-River-Virusinfektionen bei Dengueverdacht, letztere besonders bei Rückkehrern aus Australien. Zusätzlich in Betracht zu ziehen sind auch Röteln-, Masern-, Influenza- und Parvovirus-Infektionen.

Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische antivirale Therapie des Dengue-Fiebers gibt es bislang nicht. Wie bei allen Erkrankungen mit Blutungsneigung ist Acetylsalicylsäure mit Vorsicht zu verabreichen. Beim Dengue-Hämorrhagischen Fieber kann je nach Hämatokritwert eine Infusionstherapie notwendig werden. Auch Plasmagaben können erforderlich sein. Bei Dengue-Hämorrhagischem Schock werden Hydrokortison und Blutplättchenkonzentrate verabreicht.

„Eine spezifische antivirale Therapie des Dengue-Fiebers gibt es bislang nicht. Auch Impfstoffe stehen noch nicht zur Verfügung."

Impfstoffe gegen Dengue-Fieber stehen bislang noch nicht zur Verfügung, obwohl schon Sabin 1944 die amerikanischen Rekruten im Pazifik mit einem wohl kaum attenuierten Virus geimpft hat. Ein Problem bei der Dengue-Impfung besteht darin, daß gegen alle Dengue-Serotypen eine Immunität erreicht werden muß, um keine schwere Zweitinfektion zu provozieren. Es werden allerdings verschiedene Tot- und Lebendimpfstoffe (inaktivierte ganze Viren, multivalente DNA-Vakzinen, rekombinante E- oder NS1-Proteinprodukte) [5] geprüft.

Generell sind die üblichen prophylaktischen Maßnahmen gegen Insekten zu beachten. Da Aedes auch am Tag aktiv ist, sind Repellentien sicher effektiver als der alleinige Gebrauch von imprägnierten Netzen in der Nacht. Natürlich wäre auch eine Elimination der Brutplätze der Insekten in den Slums der Großstädte hilfreich.

Literatur

1. Pinheiro FP, Corber SJ (1997) **Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas.** Wld Hlth Statist Quart 50: 161–169
2. Igarashi A (1997) **Impact of dengue virus infection and its control.** FEMS Immunol Med Microbiol 18: 291–300
3. Despres P, Frenkel MP, Ceccaldi PE, Durate-Dos Santos C, Deubel V (1998) **Apoptosis in the mouse central nervous system in response to infection with mouse neurovirulent dengue viruses.** J Virol 72: 823–829
4. Schmitz H, Emmerich P, ter Meulen J (1996) **Imported tropical virus infections in Germany.** Arch Virol [Suppl] 11: 67–74
5. Chambers TJ, Tsai TF, Pervikov Y, Monath T (1997) **Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting.** Vaccine 15 (14): 1494–1502

Statistisches Bundesamt (Hrsg)
Gesundheitsbericht für Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

529 S., Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1998. (ISBN 3-8246-0569-4), DM 89,-

Evaluation from an international perspective

With the appearance of the **Gesundheitsbericht für Deutschland** (1998) the Bundesrepublik has entered the ranks of European countries, such as the Netherlands (1993, 1997), that publish national health reports to assist the development of rational, evidence-based health policy. A number of criteria have been proposed to evaluate such reports. These are:

Policy-relevance: the conclusions must support priority setting by policy makers.

Evaluative analysis: the effects of past health policies may be analysed.

Conceptual approach: public health is a complex system and the relations between health policy, determinants, health status and its consequences in terms of health care utilisation and health expenditure should be treated systematically.

Comprehensiveness: public health is a broad issue; all relevant topics must be discussed.

Integration: causes and effects should be discussed. The relative importance of diseases and determinants and the potential for intervention and prevention should be analysed.

Prospective analysis: trends and developments must be analysed and conclusions drawn regarding possible futures, e.g. in relation to specific policy options.

Comparative analysis: regional comparisons may support regional policy-making. International comparisons provide a framework of reference, may identify effective policies and signal problems early, when they are developing in other countries.

Consistency: treat all topics in a similar way and standardise the data uniformly.

Quantitative: use quantitative data where possible.

Collaborative: national expertise should be invoked to ensure quality and to increase the acceptance base within the public health field.

Looking at the Gesundheitsbericht from these criteria and starting at the end of the list it is obvious that numerous experts have contributed and have made it into a real collaborative effort. Furthermore, a thorough attempt has been made to treat all chosen topics in a consistent way and to give quantitative information where possible. Still, a summary may have helped to get an overview of the relative importance of the various diseases and riskfactors. The comparative aspect is not developed to its full potential, however, as no consistent attempt has been made to give regional or international comparisons, although the latter appear occasionally. Especially for the Bundesrepublik regional comparisons might have provided options for a differentiated public health strategy, for instance for the former East and West German Länder.

Although for most areas trends are given, which implicitly points at the future, it has not been attempted to summarise and integrate this prospective information into a broader view of a possible future. The relation between riskfactors and diseases has not been analysed to its full potential, e.g. by attempting to compute population attributable risks and compare these, again to support priority setting. Still, the Gesundheitsbericht is a very comprehensive report and is in this regard comparable to reports that have been published in the United States (Health People 2000) and the Netherlands (PHSF 1993, 1997). It provides more information about the health care system, moreover. Health expenditure has been related to major disease categories, but not at the level of the diseases for which prevalences were given and with no view at the demographics behind this division of the costs. A rough prospective analysis of future health care utilisation and costs in relation to demography would have been very interesting. The Gesundheitsbericht starts with a conceptual model and used it to organise its contents. Health policy is not clearly present, however, and the division between health status and diseases as given is not immediately logical. Prevention is absent in the first level of the model and has been spread over several places, but it is not treated in much detail anywhere. A first impression is therefore, that prevention may be a forgotten area. A separate, integrative summary of opportunities and challenges for prevention could have taken away this concern. The conceptual model has not been disaggregated systematically. This may be the cause that several public health issues are not clearly recognisable yet or are treated in a rather limited way. Although socio-economic health differences are discussed as riskfactor for health and it is also discussed at other places (see e.g.: nutrition), there are no major policy-oriented conclusions for this topic.

Similarly, health of ethnic minorities is not easily recovered. In addition, it is not fully clear how the entities (diseases, determinants and health care topics) that have been discussed were selected. This leads to the question why, for example, sexually transmitted diseases, mental retardation or congental malformations have not been discussed with the diseases and genetic factors, hypertension or blood cholesterol are not clearly discussed with the determinants of health. Furthermore, a summary of available data, data quality and data needs might have been useful, for instance for optimising the contents of any future reports, as the preface of this report also suggests. Finally, we arrive at the issue of being policy-relevant. As already pointed out above, the policy relevance of this report could have been greatly enhanced if integrative summaries with that perspective in mind would have been provided. Summaries from certain policy relevant perspectives (e.g. future ageing, developments in medical technology, expenditure for health care and pharmaceuticals, effectiveness of health care and prevention, socio-economic and regional differences) would have provided clear guidance for a health policy-oriented discussion. An evaluation of past and ongoing health policies would have been helpful in this regard.

The introduction to the Gesundheitsbericht mentions, that one purpose of the report is to provide the evidence base for a discussion regarding future policy decisions. The above presented, seemingly critical, analysis must be regarded as a serious attempt to contribute to this discussion. This critical appraisal is certainly not meant as a disqualification of this thorough, systematic, expert-based, and comprehensive description of German public health status. As suggested in the introduction of the report itself: a good report may be a first step towards even better reports. The differences that can be observed between two consecutive Dutch health reports show that improvements in national health reports may arise from critical self-evaluation along specifice criteria.

P. W. Achterberg (Bilthoven, The Netherlands)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 412–420 © Springer-Verlag 1999

W. H. Müller · Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln

Reiselust statt Reisefrust

Prävention sexuell übertragbarer Infektionen bei Reisenden durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung – Konzepte, Maßnahmen, Erfahrungen und Perspektiven

Zusammenfassung

Mobilität und Migration stellen regional und global ein wachsendes Risiko für die Gesundheit reisender Menschen dar. Die Prävention solcher gesundheitlichen Gefahren erhält gerade in Deutschland einen immer höheren Stellenwert. Von besonderer Bedeutung sind die weltweit zunehmenden Infektionskrankheiten, unter denen die sexuell übertragbaren Infektionen einen hohen Anteil haben. Seit den 80er Jahren hat die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) die Aufklärung über reisebedingte Gesundheitsrisiken und insbesondere über sexuell übertragene Infektionen konzeptualisiert und zu einem Arbeitsschwerpunkt gemacht.

Grundvoraussetzungen für erfolgreiche STD-Prävention sind:

- Fokussierung der Eigenverantwortung und Selbstbestimmung des Individuums,
- Einbettung in positiv bewertete Themenzusammenhänge (Gesundheit) zur Verminderung von Abwehr und Verleugnung,
- eine adäquate „Tonalität" der Umsetzung mit sachlicher Information oder auch origineller Darstellungsweise.

Die STD-Prävention soll also zielgruppenadäquat sein, hohe Aufmerksamkeit erreichen, aber nicht zur Distanzierung führen (keine Hervorhebung von Prostitution, Sex etc.); Differenzierung für persönliche Bezüge bieten und nicht mit Angst und Drohungen, sondern positiven und ermutigenden Botschaften arbeiten.

Die Evaluation der Auklärungseffekte zeigt, daß heute gerade Reisende mit erhöhtem STD-Risiko auch in erhöhtem Maße präventives Verhalten zeigen. Der bisherige jährliche Anstieg der Kondomnutzung scheint jedoch derzeit in eine Stagnation überzugehen. Die Fortsetzung und womöglich Intensivierung der Schwerpunktsetzung der Prävention bei Reisen ist deswegen wichtig. Kooperationsstrategien mit der Reiseindustrie haben dabei einen wachsenden Stellenwert. Komplementär muß die Qualität reisebezogener Gesundheitsberatung besser gesichert und gefördert werden.

Mobilität und Migration: zur Notwendigkeit der Prävention von Infektionskrankheiten

Die Deutschen sind Reiseweltmeister: Weltweit geht nirgends ein höherer Anteil der Bevölkerung auf so weite Reisen. 40 Millionen Auslandsreisen wurden im Jahre 1997 von Deutschen durchgeführt. 80 Milliarden DM Gesamtumsatz werden für die Reisebranche geschätzt. Ein immer höherer Anteil von Flug- und Fernreisen sowie Abenteuer- und Treckingreisen bestimmen das Bild. Dies ist eine Seite der zunehmenden „Migration", die andere Seite ist die ebenfalls erhebliche Zahl von Touristen, die nach Deutschland kommen. Von denen, die dauerhaft oder für lange Zeit im Ausland leben oder von dort hierher kommen, ganz zu schweigen. Eine Vielzahl von potentiellen Gesundheitsproblemen ist mit diesen Migrationen verbunden. Die Diskussion darüber ist seit den 80er Jahren in Gang, als AIDS die weitverbreitete Überzeugung als Wunschdenken bloßstellte, Infektionskrankheiten seien inzwischen nicht mehr als gravierendes Problem zu betrachten, der Mensch habe diese Risiken im Griff. HIV und AIDS stehen nun stellvertretend für die anderen sexuell übertragbaren Krankheiten (STD), die global verbreitet sind/werden.

Die gesundheitlichen Gefahren sind vielfältig. Herausragend sind die Infektionskrankheiten, die weltweit trotz intensiver Bekämpfung weiter zunehmen. Die stetig wachsende Weltbevölkerung, Armut und kriegerische Auseinandersetzungen sowie globale und regionale Klimaverschiebungen führen zu neuen oder zum Wiederauftreten schon eingedämmt geglaubter Seuchen. Die Diskussion um „El Niño" und seine Schwester „La Niña", ihre klimatischen Auswirkungen und die dadurch ausgelöste weitere Verbreitung, z.B. von Malaria und Dengue-Fieber, wurde in den letzten

Dr. Dr. Wolfgang H. Müller
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Ostmerheimer Str. 220, D-52209 Köln

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 412–420 © Springer-Verlag 1999

W. H. Müller

Enjoy your holidays instead of being pissed off. Prevention of sexually transmitted diseases in travellers through the federal agency for health education. Concepts, actions, experiences and perspectives

Summary

Mobility and migration pose increasing risks for the health of travellers. Prevention of such health risks, especially of infectious diseases in general and sexually transmitted infections in particular, is seen as a priority task in Germany. Since the eighties the federal agency for health education (BzgA) conceptualized and prioritized health education on travel-associated health risks and STDs. Prerequisites for successful STD prevention are:

- To focus on individual independence and self-determination,
- To integrate the messages into a positive valued context (health) to diminish avoidance and denial,
- To implement the messages with adequate tonality, functional information or original presentation,
- Adequacy for the target groups,
- To attract a high degree of attention, but to avoid distancing (no emphasis on prostitution, sex etc.),
- To offer personal references,
- To work with positive and encouraging messages, not with fear and threats.

The evaluation of the education effects shows that nowadays especially travellers with increased STD risks also show better preventive behaviors. So far condom use increased from year to year, but now this seems to level off. Therefore it is important to continue and – if possible – to intensify prevention measures for travellers. Cooperative strategies with the travel industry will become more important. At the same time the quality of travel-associated health education and information has to be improved.

Jahren auch in der breiteren Öffentlichkeit geführt. Die weltweite Ausbreitung von HIV/AIDS seit den 80er Jahren fokussierte die Aufmerksamkeit auch auf die anderen sexuell übertragbaren Infektionen sowie auf das Phänomen des „Sextourismus“ und seine sozialen und gesundheitlichen Folgen.

Folgen der Mobilität

Auch in Deutschland hat die zunehmende Mobilität Folgen: Der Wegfall oder die Lockerung von Grenzen, die zunehmende private und geschäftliche Reisehäufigkeit vieler Deutscher in immer weiter entfernte Gebiete mit immer größerer Schnelligkeit sowie die Zuwanderung von Flüchtlingen und Migranten bringen die Menschen in Deutschland wieder in Kontakt mit altbekannten Infektionskrankheiten, die aber zum Teil kaum noch bekannt sind. Auch die Vielzahl „neuer“ Infektionskrankheiten [1], deren Entdeckung mitunter auch ein erhebliches öffentliches Echo auslösten, ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung.

Obwohl bei uns durch hohen Lebensstandard, durch verbesserte hygienische Verhältnisse sowie durch die Entwicklung und breite Anwendung von Impfstoffen und wirksame Therapien viele Infektionskrankheiten weitgehend zurückgedrängt oder fast schon ausgerottet wurden (z.B. die Kinderlähmung oder die heute sehr geringe Zahl von Tuberkulosefällen), gibt es auch hierzulande zunehmend Probleme mit der Resistenzbildung von Erregern, die bisher wirksame Prophylaxe- und Behandlungsmaßnahmen entwerten oder sogar unwirksam machen.

Eine qualifizierte Gesundheitsberatung vor einer Reise, die möglichst aktuell auf die sich z.T. schnell ändernden Faktoren, insbesondere auf Vorbeuge- und Schutzmöglichkeiten durch Impfungen oder Medikamente abgestellt ist, ist heute also wichtiger denn je. Dazu kommt: Die Vorsorgemöglichkeiten für möglichst unbeschwertes Reisen und eine gesunde Rückkehr greifen viel weiter als medizinische Aspekte. So umfaßt der Schutz vor Malaria neben den auf die Besonderheiten des Reiselandes abgestimmten Medikamenten die Expositionsprophylaxe, also die Verhinderung von Mückenstichen. Vor sexuell übertragbaren Infektionen kann man sich meist wirksam durch Kondome schützen. Der Schutz vor Hautkrebs durch die Vermeidung zu intensiver Sonnenbestrahlung wird durch immer größere „Ozonlöcher“ mit immer längerer zeitlicher Ausdehnung weltweit immer nötiger. Für Reisende ist es deswegen wichtig, ein Bewußtsein dafür zu entwickeln, wo sie wie gefährdet sind. Und vor allem: Was sie selbst tun können, um ihre Gesundheit zu erhalten.

Reise und Urlaub als Aufklärungsfeld der BZgA

Nach übereinstimmender Meinung der Reisemedizinexperten ist die reisebezogene Gesundheitsaufklärung in Deutschland heute als defizitär zu betrachten. Aber auch die (vergleichsweise einfacher zu kommunizierende) Prävention sexuell übertragbarer Infektionen durch Reiseveranstalter kommt oft noch zu kurz: So wird in vielen Tips zur „Reiseapotheke“ zwar die „Pille“ als Verhütungsmittel genannt, nicht aber das Kondom als Alternative und STD-Schutz. Nur wenige Informationsbroschüren der kommerziellen Anbieter greifen das Thema „Sexualität und Reisen“ überhaupt explizit auf.

Die BZgA bemüht sich seit langem, Reisenden praktisch umsetzbare Tips für unbeschwertes und möglichst gesundheitsförderliches Reisen an die Hand zu geben. Begründet wurde dies durch die Notwendigkeit, im Rahmen der Kampagne „Gib AIDS keine Chance“ der BZgA auf das Thema Urlaub/Reisen zu fokussieren, weil in den 80er Jahren die teilweise dramatischen weltweiten Entwicklungen der HIV-(STD-) Verbreitung deutlich wurden. Auch wenn es in Deutschland schnell gelang, HIV und andere sexuell übertragbare Krankheiten nicht zuletzt durch eine massive Öffentlichkeitskampagne auf international gesehen sehr niedrigem Niveau zu halten, sind doch in vielen, gerade von Deutschen bevorzugten Reiseländern (vor allem im südlichen und östlichen Afrika, in Süd- und Südostasien, in der Karibik und Südamerika; zunehmend aber auch

in Osteuropa und in Ländern der früheren UdSSR) die Dynamik und Verbreitung von HIV und anderer STDs alarmierend hoch – und damit natürlich auch die Ansteckungsgefahr bei sexuellen Kontakten mit Reisebekanntschaften.

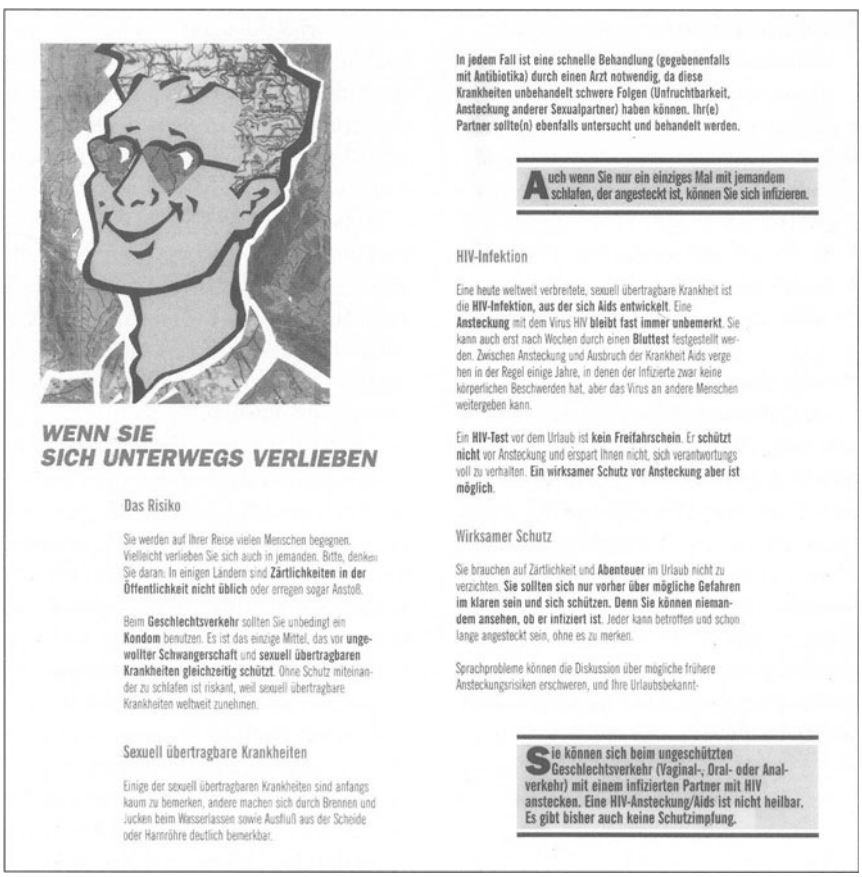
Zu einer aufregenden Reise gehört für viele Menschen eben auch ein Flirt oder eine neue Urlaubsliebe – und gerade in der exzeptionellen Urlaubsstimmung fehlt oft das Bewußtsein für das Risiko und den notwendigen Schutz. In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, daß Prostitution in vielen Ländern ein ganz anderes Gesicht hat als bei uns: Deutsche Männer, die sexuelle Kontakte zu einheimischen Frauen suchen, tun dies oft in der illusionären Vorstellung, in der „Freundin" eine Frau zu finden, die ihnen treu ist, außerhalb dieser aktuellen Beziehung keine weiteren Kontakte eingeht und bis zum nächsten Besuch nur auf sie wartet. Doch beim „Reisen" geht es nicht nur um die „klassische" Urlaubsreise: schon vor Jahren wiesen S. Carter et al. [2] darauf hin, daß Geschäftsreisende unter den Patienten einer STD-Klinik die höchsten „Kontaktzahlen" mit einheimischen Partner/Innen und damit das relativ höchste STD-Risiko aufwiesen. Längerfristige Auslandsaufenthalte gehen ebenfalls mit vermehrten sexuellen Kontakten zu Einheimischen einher. Unabhängig von Art und Zweck des Reisens besteht eine hohe Korrelation zwischen der Kondomverwendung auf Reisen und zu Hause. Mobile Menschen dabei zu unterstützen, auch und gerade auf Reisen – und nicht nur bei sexuellen Kontakten – für den Erhalt ihrer Gesundheit zu sorgen, ist deswegen zentraler Bestandteil der BZgA-Maßnahmen.

Das Konzept der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten

Die BZgA hat seit Ende der 80er Jahre u.a. mit Hilfe von Expertenworkshops und mit intensivem internationalem Erfahrungsaustausch die Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten konzeptualisiert und ihre Maßnahmen seit Beginn der HIV-Präventionskampagne an diesen Leitlinien ausgerichtet.

Ein erfolgversprechendes Vorgehen ist durch folgende Kernpunkte zu beschreiben:

- Eine erfolgreiche HIV-Prävention ist immer auch eine erfolgreiche STD-Prävention – und umgekehrt.
- Die STD-Prävention ist am besten in die größeren Zusammenhänge des Themas „Gesundheit" eingebettet. So können nicht nur eine Vielzahl tatsächlich relevanter umfassender Informationen vermittelt, sondern vor allem auch das Interesse der Leser/Innen „unauffällig" geweckt und aufrechterhalten werden, ohne daß eine explizite Identifikation mit dem u.U. abgewehrten Thema „Sex auf Reisen" nötig ist. In den BZgA-Medien zum Thema „Reisen und STD" wird dies z.B. durch die lockere (aber nicht an-



WENN SIE SICH UNTERWEGS VERLIEBEN

Das Risiko

Sie werden auf Ihrer Reise vielen Menschen begegnen. Vielleicht verlieben Sie sich auch in jemanden. Bitte, denken Sie daran: In einigen Ländern sind **Zärtlichkeiten in der Öffentlichkeit nicht üblich** oder erregen sogar Anstoß.

Beim **Geschlechtsverkehr** sollten Sie unbedingt ein **Kondom** benutzen. Es ist das einzige Mittel, das vor **ungewollter Schwangerschaft** und **sexuell übertragbaren Krankheiten gleichzeitig schützt**. Ohne Schutz miteinander zu schlafen ist riskant, weil sexuell übertragbare Krankheiten weltweit zunehmen.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Einige der sexuell übertragbaren Krankheiten sind anfangs kaum zu bemerken, andere machen sich durch Brennen und Jucken beim Wasserlassen sowie Ausfluß aus der Scheide oder Harnröhre deutlich bemerkbar.

In jedem Fall ist eine schnelle Behandlung (gegebenenfalls mit Antibiotika) durch einen Arzt notwendig, da diese Krankheiten unbehandelt schwere Folgen (Unfruchtbarkeit, Ansteckung anderer Sexualpartner) haben können. Ihr(e) Partner sollte(n) ebenfalls untersucht und behandelt werden.

Auch wenn Sie nur ein einziges Mal mit jemandem schlafen, der angesteckt ist, können Sie sich infizieren.

HIV-Infektion

Eine heute weltweit verbreitete, sexuell übertragbare Krankheit ist die **HIV-Infektion, aus der sich Aids entwickelt**. Eine **Ansteckung** mit dem Virus HIV **bleibt fast immer unbemerkt**. Sie kann auch erst nach Wochen durch einen **Bluttest** festgestellt werden. Zwischen Ansteckung und Ausbruch der Krankheit Aids vergehen in der Regel einige Jahre, in denen der Infizierte zwar keine körperlichen Beschwerden hat, aber das Virus an andere Menschen weitergeben kann.

Ein **HIV-Test** vor dem Urlaub ist **kein Freifahrschein**. Er **schützt nicht** vor Ansteckung und erspart Ihnen nicht, sich verantwortungsvoll zu verhalten. **Ein wirksamer Schutz vor Ansteckung aber ist möglich**.

Wirksamer Schutz

Sie brauchen auf Zärtlichkeit und **Abenteuer** im Urlaub nicht zu verzichten. **Sie sollten sich nur vorher über mögliche Gefahren im klaren sein und sich schützen. Denn Sie können niemandem ansehen, ob er infiziert ist**. Jeder kann betroffen und schon lange angesteckt sein, ohne es zu merken.

Sprachprobleme können die Diskussion über mögliche frühere Ansteckungsrisiken erschweren, und Ihre Urlaubsbekannt-

Sie können sich beim ungeschützten Geschlechtsverkehr (Vaginal-, Oral- oder Analverkehr) mit einem infizierten Partner mit HIV anstecken. Eine HIV-Ansteckung/Aids ist nicht heilbar. Es gibt bisher auch keine Schutzimpfung.

Abb. 1 ▶ **Eine Innenseite der Broschüre „Gesundheit" der BZgA**

zügliche) Gestaltung (s. Abb. 1, Innenseiten der Broschüre „Gesundheit!") und durch positiv getönte Ausdrücke („Reise, Lust", „Liebe unterwegs", „Der Dschungel ist überall") und entsprechende Gesamttonalität erreicht; bei TV-/Kino-Spots werden z.B. „lebenslustige und abenteuersuchende" Menschen sympathisch und humorvoll dargestellt.

- Den Grundprinzipien erfolgreicher gesundheitlicher Aufklärung entsprechend sind Diskriminierung bestimmter (v.a. sexueller) Ausdrucks- und Handlungsformen kontraproduktiv. Akzeptanz und Lustbetonung sexueller Aktivität fördert die notwendige „positive Einbettung" von Schutzbotschaften.
- Vorschriften wirken kontraproduktiv. Angesprochen werden die Menschen als mündige Bürger mit einem Höchstmaß an Selbstbestimmung und Eigenverantwortung.
- Nur wenn der persönliche Bezug einer möglichst allgemeingültigen Botschaft herzustellen ist, kann Prävention wirken.
- Widersprüche und Ambivalenzen sollten nicht unter den Tisch gekehrt, sondern realistische Möglichkeiten gezeigt werden, wie sie präventiv aufgelöst werden können.
- Zwar ist eine Zielgruppendifferenzierung notwendig, eine zu starke Kompartimentierung jedoch fördert individuelle Verleugnung und Abwehr bei zu genau „identifizierten" Gruppen (besonderes Beispiel: „Sextouristen").
- Zielgruppendefinitionen müssen deswegen sozial akzeptabel sein und entlang der Selbstdefinition der betreffenden Gruppen erfolgen. Anders hat Aufklärung keine Chance auf Integration in das Selbstbild der/des Angesprochenen. Während „Sextouristen" als Zielgruppen-Kategorie damit ausfällt, sind beispielsweise „Fernreisende", „Rucksacktouristen", „Globetrotter" oder auch „Abenteuer-Reisende" tragfähige Differenzierungen.
- Problematisch wäre es, das Thema „Reisen/Urlaub/Schutz" allzu stark zu fokussieren: die auf die für die meisten Menschen exzeptionelle „mobile" Situation gemünzten Botschaften gelten auch zu Hause. Hier darf keine schleichende Entwarnung durch Überbetonung z.B. des Aspektes der „Fernreisen" stattfinden.
- Botschaften sollten nicht statisch gedacht werden, sondern den Wechsel von (Lebens)Phasen berücksichtigen: Menschen sind nur zeitweise Reisende und definieren sich auch nur zeitweise entsprechend; Reisende definieren sich kaum als Freier oder gar „Sextouristen", selbst wenn sie sich de facto als solche verhalten.

Abb. 2 ▲ „Flying Condom Passport" (EU-Aktion 1994/95)

Praktische Umsetzung der Ziele

Auf dieser Grundlage ist eine Fülle von Interventionen im Umfeld von Reisen und Urlaub denkbar. In der Realität wurde und wird dieses Feld jedoch von vielen Faktoren begrenzt:

- Inter- und supranationale Kooperationen bestehen bis heute nur in geringem Umfang. Ideal wäre es, supranationale Kampagnen durchzuführen, von denen eine höhere Wirksamkeit zu erwarten wäre als von rein national-regional begrenzten. Solche Ansätze wurden z.B. in den Jahren 1993–1995 von der EU gefördert („Flying Condom"-Kampagne für jugendliche Reisende in Europa, Abb. 2). Inzwischen ist diese beispielhafte Initiative aber wieder eingeschlafen.
- Obwohl Aufklärungsimpulse die größte Wirkung entfalten können, wenn sie zeitlich möglichst nahe an der Anwendungssituation liegen, fehlen weitestgehend Möglichkeiten zur intensiven Vor-Ort-Intervention in touristischen Schwerpunkten (wie etwa persönlich kommunizierende Maßnahmen, Street- oder Beachwork, Kondomverteilungsaktionen, Safer-Sex-Animationen etc.). Praktikable Interventionszeitpunkte liegen deshalb vorwiegend vor und während der Hinreise.
- Die Zusammenarbeit seitens der Reisebranche ist oft zögerlich und von Vorsicht geprägt. Bis in die 90er Jahre hinein wurde das Thema „AIDS und sexuell übertragbare Krankheiten" von vielen als potentielle Geschäftseinschränkung erlebt und nicht als Chance, die „Kundenbindung" positiv zu verstärken und durch Gesundheitsschutz das Vertrauen in die eigenen Produkte zu verbessern (siehe Kapitel „Präsentationen auf der Welt-AIDS-Konferenz 1998 zur Prävention sexuell übertragbarer Infektionen im Zusammenhang mit Reise und Urlaub").

Auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen in diesem Bereich erscheint in der Perspektive der Ausbau der Kooperation mit Reiseveranstaltern oder Verkehrsträgern (Bahn/Fluglinien) am aussichtsreichsten. Reichweite, Akzeptanz und die Perpetuierung von Aufklärungsmaßnahmen erscheinen so am ehesten optimierbar.

AIDS, Sex und Tourismus – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urlauber und Sextouristen

Eine auf deutsche Touristen und ihr Sexualverhalten auf Reisen abzielende grundlegende Studie wurde 1995 unter dem Titel „AIDS, Sex und Tourismus – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urlauber und Sextouristen" von Dieter Kleiber und Martin Wilke [3] veröffentlicht. In dieser Studie wurden hetero- und homosexuelle Männer untersucht, die phänomenologisch als „Sextouristen" einzuordnen waren.

Zusammenfassend zeigte sich:

- Bei (heterosexuellen) „Kondomverweigerern" handelt es sich vor allem um alleinreisende Männer mit großer Reiseerfahrung und in vergleichsweise höherem Alter, die problemlosen (d.h. verantwortungsfreien) Sex mit jungen Mädchen suchen und Sex im Urlaub schon vor Reiseantritt geplant haben. Eine negative Grundeinstellung zu Kondomen war festzustellen, ebenso eine Tendenz zur längeren „Beziehung" zu den Frauen im Reiseland sowie die Wahl eines „privateren Rahmens" für ihre Sexabenteuer.
- Prädiktive Faktoren für Kondomnutzung („Schutzfaktoren") waren: geringere Reiseerfahrung, Reise mit dem Partner, nicht geplante sexuelle Kontakte, positive Grundeinstellung zu Kondomen, Angst vor AIDS, hohe Schätzung der HIV-Prävalenz im Reiseland und vergleichsweise junges Alter.
- Homosexuelle Touristen mit sexuellen Intentionen romantisieren ihre Kontakte im Vergleich zu heterosexuellen Männern weniger, haben höhere Promiskuitäts- und Sexualkontaktsraten im Urlaub und nehmen den Prostitutionscharakter der Situation klarer wahr. Die Kondombenutzungsraten lagen deutlich höher als bei heterosexuellen Touristen, korreliert mit einer höheren Kondomnutzung auch im Heimatland. Die Habitualisierung des Kondomgebrauchs sowie eine positive Einstellung gegenüber dem Kondom und die aktive Planung der Kondomverwendung durch Mitnahme von Kondomen fördern das STD-präventive Verhalten.

Präsentationen auf der Welt-AIDS-Konferenz 1998 zur Prävention sexuell übertragbarer Infektionen im Zusammenhang mit Reise und Urlaub

Auf der 12. Welt-AIDS-Konferenz in Genf 1998 [4] wurde in einer Reihe von Studien das Thema AIDS und Tourismus aufgegriffen. Verschiedene Interventionen bei unterschiedlichen Zielgruppen, aber auch Verhaltensanalysen, standen dabei im Vordergrund. So fand M. Faber [5] bei schwedischen Touristen, daß männliche Reisende (hier hetero)sexuelle Kontakte meist „gegen irgendeine Form ökonomischer Gegenleistung" eingehen. Viele Männer unterliegen dabei der romantischen Vorstellung, daß ihre vorübergehende Urlaubsfreundin keine Prostituierte sei. Die Konsequenz dieser in vielen Fällen fehlerhaften Einschätzung ist, daß sie ihr HIV-Risiko deutlich unterschätzen. Verglichen mit Prostituierten im Heimatland Schweden wurde selbst dann, wenn es sich eindeutig um solche Kontakte handelte, das HIV-Risiko für geringer gehalten, wenn die Frauen „jung und gesund" aussahen. Jüngere Reisende haben eine höhere Kondomnutzungsrate als ältere.

Diese Ergebnisse entsprechen grundsätzlich denen von Kleiber [6] (siehe Kapitel „Reise und Urlaub als Aufklärungsfeld der BZgA"). Daß eine romantische Grundeinstellung oder Ausgestaltung einer sexuellen Beziehung tendenziell zu einer deutlichen Unterschätzung von STD-Risiken und dadurch zum selteneren Kondomgebrauch führt, war auch der wichtigste und offenbar zu generalisierende Befund aus der Studie „Intime Kommunikation" – eine empirische Studie über Wege und Annäherung und Hindernisse für „Safer Sex" von Gerhards und Schmidt [7], die 1992 im Auftrag der BZgA mit Tiefeninterviews Beziehungsanbahnungen und (un)safer sex-Verhalten untersuchten. Die Ergebnisse dieser Studie waren wegweisend sowohl für die Ausgestaltung der AIDS-Kampagne der BZgA insgesamt als auch für die Medien und Maßnahmen der Schwerpunktkampagne zu Urlaub und Reisen.

Eine Schweizer Intervention [8] erprobte am Züricher Flughafen an mehreren Wochenenden die Präventionsmöglichkeiten bei Flugreisenden. Auch wenn die Teilnehmerzahlen relativ hoch lagen, ist das Resümee bezüglich der Effektivität der Interventionen problematisch. Der Aufwand für diese personalkommunikative Intervention ist selbst dann hoch, wenn wie in diesem Fall zeitlich und örtlich nur punktuell gearbeitet wird. Die Autoren ziehen aus ihren Erfahrungen den Schluß, daß die Kernzielgruppe jener, die am ehesten zu unsafe sex tendieren, so am schlechtesten erreichbar sei.

Der naheliegende Ansatz, statt der „Endadressaten" die Reiseprofis anzusprechen, wurde von M. Werner [9] realisiert. Ein Trainingsprogramm, das in Kooperation mit der Schweizer Reiseindustrie implementiert werden konnte, zielte auf Verkaufspersonal, Reiseführer und Flugpersonal. Zwar war die Kooperation der angesprochenen Personen insgesamt gut und der Fortbildungseffekt bei den Teilnehmenden deutlich, jedoch trat der erwartete Multiplikationseffekt nur in geringem Umfang ein. Au-

Abb. 3–5 ▲**Drei Motive aus der „mach's mit"-Serie der BZgA (seit 1994/95)**

ßerdem ist die Teilnahme an solchen Trainings zeitaufwendig und damit für die Arbeitgeber problematisch.

Ein anderer Ansatz [10] zielte auf Besatzungen philippinischer Fähren. Dieses Programm wurde als erfolgreich klassifiziert, insbesondere da die Betreiber der Schiffe sehr kooperativ waren und auch die Kondomverteilung im Programm integriert war. In der Dominikanischen Republik untersuchten Forsythe et al. [11] die Akzeptanz von STD-präventiven Maßnahmen bei Touristen und bei der Tourismusindustrie. Er fand, daß die meisten Touristen die Prävalenz von STD als unwichtig für sich einstufen, aber auf Präventionskampagnen positiv reagieren würden. In dieser Studie werden jene, die das höchste Risiko eingehen, als „am besten empfänglich für Präventionsmaßnahmen" eingestuft. Darauf hingewiesen wird, daß sowohl männliche als auch weibliche Touristen zu einem hohen Anteil mit Hotelangestellten sexuelle Kontakte eingehen. Da Touristen vor allem aufgrund ihres ökonomischen Status als attraktive Sexualpartner gelten, liegt hier ein relevanter STD-Risikofaktor.

Der wichtigste strategische Befund dieser Untersuchung ist, daß die Aufklärung über AIDS und STDs von der Tourismusindustrie im Gegensatz zur Meinung der Touristen als eher unerwünscht gesehen wird, da sie potentiell geschäftsschädigend sei. Wenn es gelingt, Tourismusunternehmen stärker davon zu überzeugen, daß diese Sichtweise von den meisten Kunden nicht geteilt wird, dürfte dies die Kooperationsmöglichkeiten zukünftig weiter verbessern (siehe Kapitel „Medien und Maßnahmen der BzgA" und „Ausblick und Perspektive gesundheitlicher Aufklärung bei Reisenden").

Medien und Maßnahmen der BZgA

Bereits Anfang der 90er Jahre begann die BZgA, für junge Reisende über verschiedene Kooperationspartner (Deutsche Bundesbahn, Deutsches Jugendherbergswerk, Deutscher Reisebüroverband sowie Deutsches Jugendrotkreuz) über mehrere Jahre einen „Info-Brustbeutel" herauszugeben. Dieses praktische Reiseutensil bot Platz für Tickets, Ausweise und Geld, enthielt einen Internationalen Notfallausweis sowie die Infohefte „ReisePlan" und „ReiseLust" mit Adressen und Kurzinfos zur Reisevorbereitung und zum „gesunden" Reiseablauf.

Diese Kooperationsaktion wurde mehrfach zur Hauptreisezeit (große Ferien) wiederholt und fand mit insgesamt mehreren Hunderttausend Brustbeuteln ein enormes Echo. Die in den Info-Heften enthaltenen Tips umfassen ein breites Themenspektrum von der ersten Hilfe bei unvorhergesehenen Notfällen über den Schutz vor Zugriffen und Tricks von Drogenhändlern sowie den Infektionsgefahren von AIDS und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Auch andere reiserelevante Informationen wie Auslandskrankenscheine, Impfungen, Ernährungsratschläge waren enthalten. Noch viele Jahre nach Auslaufen der Aktion (die aufgrund engerer finanzieller Ressourcen der Kampagne nötig wurde) wurde die BZgA von Reisebüros gebeten, wieder solche Brustbeutel zur Verfügung zu stellen.

1994/95 begann die Groß-Plakatkampagne der BZgA in Zusammenarbeit mit dem Fachverband Außenwerbung, in der inzwischen über 20 „mach's mit"-Motive realisiert und bundesweit in großem Umfang plakatiert werden konnten. Mehrere Motive zum Thema „Schutz auf Reisen" wurden realisiert (Abb. 3–5) und trugen so ebenfalls zur Erinnerung an den notwendigen Schutz bei. Seit 1996 wurden zusätzlich als besondere Aufmerksamkeitsschwerpunkte „Events" realisiert, insbesondere auf Großflughäfen, um reisende Urlauber an die notwendigen Vorbereitungen und Vorkehrungen für einen unbeschwerten Urlaub und eine gesunde Rückkehr zu erinnern. Diese Events fanden teilweise

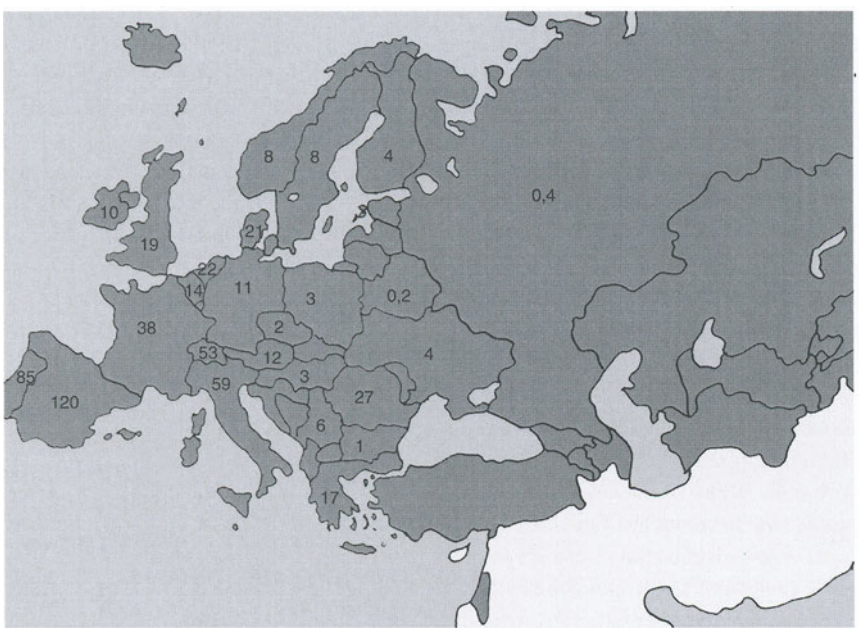


Abb. 6 ▶ **AIDS-Inzidenz/1 Mio Einwohner in Europa 1997**

erhebliches Medienecho, waren allerdings zeitlich und örtlich nur punktuell zu realisieren. Auch die (inzwischen über 80) TV-/Kinospots der BZgA zur AIDS-Prävention widmen sich dem Thema Reisen/Urlaub: Insbesondere fand der computeranimierte Spot „Zeppelin" Beachtung, da er mit seiner starken Symbolik die zentrale Botschaft sehr attraktiv transportiert: Kondome schützen, gerade wenn Freiheit und Abenteuer gesucht werden. Dieser Spot zeigt, daß hoher Aufmerksamkeitswert, seriöse Information und der zur Akzeptanz notwendige Anteil von Humor und „Feeling" gut vereinbar sind.

Akzeptanz der Informationsträger

Info-Faltblätter und Broschüren zum Thema Reisen, Urlaub und Gesundheit sind die zentralen Medien der BZgA: die immer wieder aktualisierten Basisangebote „Reisefieber" [12] (Faltblatt) und „Gesundheit! Tips für einen unbeschwerten Urlaub" [13] (Broschüre, Beispielhafte Innenseiten, Abb. 6) gehören zu den BZgA-Medien mit der höchsten Auflage und Nachfrage: derzeit etwa 1 Million jährlich. Die Tips und Informationen sind darin locker und themenadäquat aufbereitet. Konzeptgemäß ist das Thema Schutz vor AIDS und sexuell übertragbaren Krankheiten integriert, jedoch nicht stark hervorgehoben. Diese Broschüren wurden Ende 1998 den Reisebüros in Deutschland zur Direktbestellung angeboten. Die Nachfrage übertraf sämtliche Erwartungen: innerhalb weniger Wochen wurden insgesamt mehr als 500 000 Exemplare bestellt und ausgeliefert.

Als eine Weltpremiere gelang es 1997, im Bordprogramm den Spot-Klassiker „Supermarkt" (..."Tina, wat' kosten die Kondome?") der Mittelstreckenflüge eines großen deutschen Charterunternehmens zu zeigen. Die Resonanz der ca. 1 Mio. Fluggäste, die diesen Spot an Bord sehen konnten, war zustimmend. Dies ermutigte seitdem weitere Charter-Anbieter, BZgA-Spots ins Bordprogramm aufzunehmen.

Die „Hörfunk-Spots", die die BZgA Ende 1998 für Rundfunkanstalten produzierte, werden ebenfalls zukünftig in die Audiobordprogramme von Charterfluglinien integriert. Erstmals in der Hauptreisesaison 1999 wird so modellhaft eine weitere Kooperation zwischen BZgA und dem Reisegewerbe implementiert, die bei Bewährung eine wesentliche Stütze für zukünftige Präventionsbemühungen bieten könnte.

Insgesamt ist festzustellen, daß die Kooperationsbereitschaft des Reisegewerbes und das Interesse der Vor-Ort-Anbieter an STD-Prävention in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist, was eine hoffnungsvolle Perspektive für diesen Arbeitsbereich zeigt. Die auch von der BZgA in Modelleinsätzen gemachten Angebote personal-kommunikativ orientierter Interventionen (z.B. des „Mitmachparcours") haben sich weniger bewährt. Die Relation von Aufwand zu Effekt und Reichweite ist, verglichen mit den beschriebenen Interventionen, relativ gering. Die Akzeptanz solcher Maßnahmen ist im Einzelfall allerdings durchaus hoch.

Effekte der STD-Aufklärung in Deutschland: die Repräsentativuntersuchung „AIDS im öffentlichen Bewußtsein"

STD-/AIDS-Prävention wird in Deutschland auf nationaler Ebene vor allem von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Dachkampagne für die Gesamtbevölkerung) und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH, v. a. Prävention für die Hauptgefährdetengruppen) betrieben. Wesentliches Steuerungsinstrument und Prüfstein für die Effekte der Prävention ist seit 1987 die jährliche Repräsentativumfrage der BZgA „AIDS im öffentlichen Bewußtsein" [14]. Neben der Untersuchung von Wissen und Einstellungen zum Thema AIDS liegt der Fokus auf dem Verhalten, insbesondere dem Sexualverhalten bezüglich relevanter HIV-Übertragungssituationen. Aus den Zeitreihen läßt sich der eindeutige Schluß ziehen, daß es der AIDS-Prävention in Deutschland in den vergangenen Jahren gelungen ist, bei den für die Prävention besonders wichtigen Zielgruppen einen anhaltenden Trend zum Schutz durch Kondome zu erzeugen und aufrechtzuerhalten.

Dieser Trend läßt sich auch und gerade bei denjenigen feststellen, deren Sexualverhalten ein potentiell höheres Risiko darstellt. So ist bei denjenigen mit „mehreren Sexualpartnern im letzten Jahr" der Anteil der Kondomverwender (immer, häufig, gelegentlich) von 54% im Jahre 1988 auf 80% im Jahre 1997 gestiegen. Besonders stark ist die Kondomnutzung bei Gruppen mit relativ höherem Risiko gestiegen: 1997 schützt sich mehr als die Hälfte derer mit mehreren Sexualpartnern im letzten Jahr regelmäßig mit Kondomen. Unter besonders riskanten Situationen werden in dieser Untersuchung auch spontane Sexualkontakte mit unbekannten Partnern verstanden und als Variante dieses Verhaltens Sexualkontakte mit neuen Partnern im Urlaub. Zwar ist dieses Verhalten in der bundesdeutschen Bevölkerung relativ gering verbreitet, trotz der niedrigeren Fallzahl und einer dadurch bedingten größeren Variation der Daten lassen sich jedoch in den Zeitreihen lineare Trends interpretieren. Der durchschnittliche Anstieg der Kondomnutzung ist in dieser Gruppe höher als in anderen. 1997 verwenden etwa zwei Fünftel derjenigen mit spontanen Sexualkontakten immer Kondome. Bei Sexualkontakten mit unbekannten Partnern im Urlaub ist der Anteil derer, die dabei immer Kondome verwenden, noch höher und beträgt ungefähr drei Fünftel (Abb. 5).

Bemerkenswert ist, daß sowohl bei spontanen Sexualkontakten mit unbekannten Partnern als auch bei den Sexualkontakten mit Urlaubsbekanntschaften die Zahlen für die Kondomverwendung von 1996 auf 1997 leicht zurückgegangen sind, ähnlich übrigens der Gruppe mit mehreren Sexualpartnern. Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Von einer Trendwende kann deswegen bisher nicht gesprochen werden. Betrachtet man die letzten drei Jahre im Zusammenhang, so deutet sich an, daß der bisher kontinuierliche Anstieg in eine stagnierende Entwicklung übergehen könnte. Die weitere Schwerpunktsetzung in diesem Aufklärungsfeld ist angesichts der weltweiten Epidemiologie und real belegbarer Risiken der Infektionskrankheiten also weiterhin und verstärkt notwendig.

Ausblick und Perspektive gesundheitlicher Aufklärung bei Reisenden

Die eingangs (siehe Kapitel „Mobilität und Migration: zur Notwendigkeit der Prävention von Infektionskrankheiten") beschriebenen Entwicklungen dürften auch in Zukunft relevant bleiben und teilweise noch problematischer werden: Zunehmende Resistenzen von Erregern, zunehmende Inzidenz/Prävalenz in touristisch relevanten Ländern, Verlust an Leistungsfähigkeit von Gesundheitssystemen im Zuge territorialer und gesellschaftlicher Neuordnungen in vielen Ländern, fehlende Präventionsanstrengungen insbesondere für sexuelle übertragbare Infektionen sowie zunehmender politisch und ökonomisch bedingter Migrationsdruck auch auf Deutschland, zunehmender, meist illegaler und damit schwer kontrollierbarer Anteil an Armutsprostitution an den Grenzen und innerhalb Deutschlands führen dazu, daß nach Deutschland importierte Infektionen eine steigende Bedeutung sowohl für die Gesamtzahl als auch für die weitere Ausbreitung innerhalb der nationalen Grenzen bekommen.

Bei HIV bildet mittlerweile die Gruppe der im Ausland oder bei Kontakten mit Ausländern infizierten Personen nach den homosexuellen Männern die zweitgrößte Betroffenengruppe. Während sich also Infektionsrisiken und Ausbreitungsmöglichkeiten vergrößert haben, ist oftmals die subjektive Risikowahrnehmung eher gering. Dies gilt insbesondere für HIV, wo sich düstere Prognosen der frühen Jahre nicht zuletzt aufgrund wirksamer Prävention als unrealistisch erwiesen haben. Die Notwendigkeit der Prävention von STDs in Deutschland und bei Reisen in andere Länder besteht also fort und nimmt sogar zu. Die BZgA wird deswegen den Themenschwerpunkt „Reise und Urlaub" innerhalb der STD-Prävention fortführen und, wo möglich, verstärken.

Die zunehmende Kooperationsbereitschaft der Tourismusindustrie und vor allem das wachsende Interesse auch von kleineren Partnern wie Reisebüros zum Einsatz der Medien der BZgA und zur Übernahme der relevanten Inhalte in eigene Publikationen und Aktionen läßt die Basis für eine erfolgversprechende Implementierung von Maßnahmen besser werden und damit die Chancen auf erfolgreiche Prävention wachsen. Aber auch hier gilt: Einmal Erreichtes ist nicht als „gesichert" zu betrachten, sondern muß immer wieder durch neue Impulse gefestigt und ausgebaut werden. Die vom Robert Koch-Institut koordinierten Bemühungen zur Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung im Bereich reisemedizinischer Beratung und Behandlung sind komplementäre und dringliche Bausteine einer insgesamt zu optimierenden Strategie, um die Gefahren immer stärkerer Mobilität und Migration besser zu beherrschen.

Anhang: weltweite Epidemiologie sexuell übertragbarer Krankheiten

Daten zur weltweiten Epidemiologie von sexuell übertragbaren Krankheiten sind nur in geringem Maße verfügbar und nur eingeschränkt belastbar. Die WHO [15] schätzt, daß weltweit (Stand: 1996) ca. 72 Millionen Infektionen mit Gonorrhoe, 89 Millionen Clamydien-Infektionen, 12 Millionen Syphilis-Fälle und ca. 170 Millionen Trichomoniasis-Infektionen auftraten. Diese Zahlen werden als „schon hoch und ständig steigend" klassifiziert. Auf den bekannten Umstand, daß die meisten STDs auch die Gefährdung durch HIV fördern (Erhöhung des HIV-Übertragungsrisikos durch genitale Entzündungen und Läsionen) wird erneut besonders hingewiesen.

Nach aktuellen Schätzungen der UNAIDS [16] lebten 1998 weltweit ca. 30 Millionen Menschen mit HIV und AIDS. Jährlich infizieren sich 2,6 Millionen junge Menschen mit HIV, täglich also etwa 7000. Mindestens die Hälfte der Neuansteckungen betreffen junge Menschen unter 25 Jahren. Die HIV-Epidemie konzentriert sich auf die Entwicklungsländer, wo neun von zehn HIV-infizierten Menschen leben. Jedoch ist auch in Europa festzustellen, daß längst nicht in allen Ländern eine so relativ günstige Situation wie in Deutschland und den meisten benachbarten Ländern herrscht: Vor allem in Osteuropa hat sich

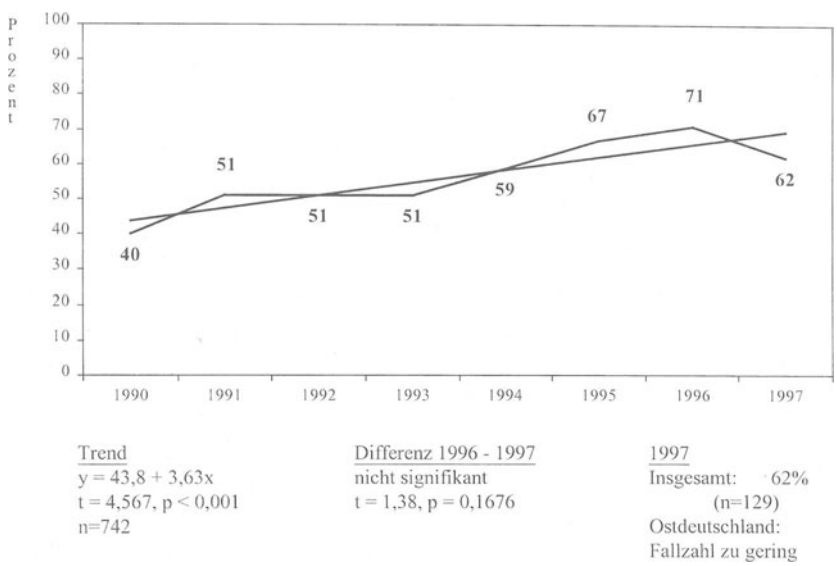


Abb. 7 ▶ **Regelmäßige Kondomverwendung (immer) – Befragte mit Sexualkontakten im Urlaub mit unbekannten Personen, Zeitverlaufsdaten für Westdeutschland**
Quelle: BZgA – Repräsentativerhebungen „Aids im öffentlichen Bewußtsein" durch forsa. Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen, Berlin/Dortmund

die Situation in den letzten Jahren dramatisch verschlechtert. Mehrere Länder der früheren Sowjetunion durchlaufen eine Phase exponentieller Zuwachsraten. In der Ukraine lag die Zahl der HIV-Infizierten 1994 bei ca. 1500, heute leben schätzungsweise 110 000 Menschen mit dem Virus. Auch in Rußland, Weißrußland und Moldawien breitet sich das Virus zusammen mit anderen STD ähnlich schnell aus.

Aber auch im scheinbar „sicheren" Westeuropa ist die Situation durchaus problematisch: Vor allem in den Mittelmeerländern ist die Verbreitung von HIV/AIDS um ein Vielfaches höher als z.B. in Deutschland (Abb. 7). Ähnliche Entwicklungen lassen sich bei den anderen sexuell übertragbaren Krankheiten feststellen.

Literatur

1. Eine Übersicht enthält die Broschüre „Steckbriefe seltener und „importierter" Infektionserreger", herausgegeben vom Robert Koch-Institut, aktuelle überarbeitete Auflage 1998
2. XIth International AIDS-Conference, Vancouver, Canada, 1996, Abstract Nr. TuD2912: S. Carter, K. Horn et al. (MRC Sociology Unit, University of Glasgow, und Southern General Hospital, Glasgow)
3. Kleiber, Dieter und Wilke, Martin: **„Aids, Sex und Tourismus – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urlauber und Sextouristen",** Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Bd. 33, Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1995
4. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die offizielle Bezifferung der Kongreßabstracts
5. Abstract Nr. 14230 (National Institute of Public Health, S-10352 Stockholm, Schweden)
6. Kleiber, Dieter und Wilke, Martin: **„Aids, Sex und Tourismus – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urlauber und Sextouristen"**, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Bd. 33, Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1995
7. Gerhards, Jürgen und Schmidt, Bernd: **„Intime Kommunikation. Eine empirische Studie über Wege der Annäherung und Hindernisse für „Safer Sex"**, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Bd. 11, Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1992
8. Abstract Nr. 60470 (Swiss Federal Centre of Public Health, Bern und Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Zürich, Schweiz)
9. Abstract Nr. 43248 (Department of Health Research, University of Bern, CH- 3012 Bern, Schweiz)
10. Abstract Nr. 13461 (Foundation for Health Education & Drug Awareness, Inc., Philippines)
11. Abstract Nr. 44239 (Pembroke Place, Liverpool, England und Fundacion Genesis, Santo Domingo, Dominican Republic)
12. Bestell-Nr.: 80080000, BZgA, 51101 Köln
13. Bestell-Nr.: 80040000, BZgA, 51101 Köln
14. **„AIDS im öffentlichen Bewußtsein"** ist in der jeweils aktuellen Version im Internet verfügbar unter <http://www.bzga.de/studien/titel.html>, in Printform bestellbar bei BZgA, Ref. 2–25, Ostmerheimer Str. 220, 51109 Köln, Kontakt über e-mail: <christiansen@bzga.de>
15. Quelle: Fact Sheet N 110 der WHO, abrufbar im Internet unter http://who.ch/inf-fs/en/fact110.html
16. die aktuellen Informationen sind im Internet abrufbar unter http://www.unaids.org/unaids/document/epidemio/index.html

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 421–427 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

Ausbrüche spongiformer Enzephalopathien bei Ziegen und Schafen in Italien

In den Jahren 1996 und 1997 kam es zu insgesamt 20 Ausbrüchen spongiformer Enzephalopathien in Schaf- und Ziegenherden in Apulien, Sizilien, Sardinien und der Toskana. Insgesamt waren mehr als 1000 Tiere betroffen, die Inzidenzraten in den einzelnen Herden lagen zwischen 1% und 90%. Die ungewöhnliche zeitliche Häufung spricht für akzidentelle Übertragungen. Eine Infektion über mit Tiermehl kontaminiertem Futter erscheint jedoch unwahrscheinlich, da mehrere der Herden niemals derartiges Tierfutter erhalten hatten.

Als möglicher Infektionsmechanismus kommt eine Impfung gegen Gelben Galt in Frage. Der Impfstoff, den 15 der Herden erhalten hatten, war aus formolinaktivierten Hirn- und Brustdrüsen-Homogenaten in einem einzelnen Labor hergestellt worden. Die Impfungen waren 23 bis 35 Monate vor den ersten Krankheitsausbrüchen verabreicht worden. In drei Herden, die den Impfstoff nicht erhalten hatten, war nur eine kleine Zahl von Erkrankungen beobachtet worden, so daß in diesen Fällen eine spontane Manifestation von Erkrankungsfällen in Frage kommt.

Agrimi U, Ru G, Cardone F, Pocchiari M, Caramelli M (1999) **Epidemic of transmissible spongiforme encephalopathy in sheep and goats in Italy.** Lancet 353: 560–561

Schlechte Erinnerung von Patienten an ärztliche Informationen über Behandlungsrisiken

In einer englischen Untersuchung wurden Patienten, die sich einer Karotis-Endarterektomie zur Vorbeugung eines Schlaganfalls unterziehen sollten, in einem persönlichen Aufklärungsgespräch über die Wirksamkeit der operativen Maßnahme und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Das Risiko, ohne Operation in den folgenden drei Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, wurden den Patienten mit etwa 22% angegeben. Das Risiko, in Folge der Operation einen Schlaganfall zu erleiden, wurde mit 2,3% beziffert. Einen Monat nach dem Aufklärungsgespräch wurden die auf der Warteliste für die Operation stehenden Patienten (längere Wartezeiten für planbare Operationen sind in England an der Tagesordnung) gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, in dem unter anderem die Erinnerung an die gegebenen Risikoinformationen abgefragt wurde. Obwohl die meisten sich daran erinnerten, daß die Operation das Schlaganfallrisiko mindert, wurde die Höhe der Risiken von kaum einem Patienten korrekt erinnert. Lediglich einer von 56 konnte sich sowohl an das Schlaganfallrisiko ohne Operation (22%) als auch an das operationsassoziierte Risiko (2,3%) erinnern.

Die Untersuchung zeigt, daß die Risiko-Nutzen-Aufklärung von den Patienten entweder schlecht verstanden oder schnell wieder vergessen wurde. Die Untersucher empfehlen daher, den Patienten zusätzlich zur mündlichen Aufklärung auch leicht verständliches schriftliches Informationsmaterial auszuhändigen.

Lloyd AJ, Hayes PD, Landun NJM, Bell PRF, Naylor AR (1999) **Patients' ability to recall risk associated with treatment options.** Lancet 353: 645

Tabelle 1

	Patientenantworten	Tatsächliches Risiko
Schlaganfallrisiko ohne Operation	22–100% (Durchschnitt 57%)	22%
Operationsrisiko	0–65% (Durchschnitt 10%)	2%

Malaria und Schwangerschaft – einem Rätsel auf der Spur

Während ihrer ersten Schwangerschaft sind Frauen in Malariagebieten besonders gefährdet: Oft erkranken sie sehr schwer, und es finden sich sehr viele Malaria-Parasiten in ihrem Blut. Dadurch kommt es häufig zu Entwicklungsstörungen des Ungeborenen, so daß eine Malaria in diesen Gebieten einer der wichtigsten Gründe für Fehl- und Totgeburten ist. Dieses Phänomen ist aus zwei Gründen verwunderlich: Zum einen entwickelt die Bevölkerung in den besonders betroffenen Malariagebieten im Laufe der Kindheit eine gewisse Immunität, die weitgehend vor schweren Erkrankungen schützt. Weshalb erkranken Frauen also plötzlich wieder in der Schwangerschaft? Zum anderen treten dermaßen schwere Erkrankungen bei weiteren Schwangerschaften nicht mehr auf.

Einen Teil seines Entwicklungszyklus durchläuft der Malariaerreger P. falciparum in den roten Blutkörperchen. Damit diese befallenen Zellen nicht direkt in die Milz gespült und dort abgebaut werden, verändert der Parasit ihre Oberfläche. Dort werden sogenannte Bindungsproteine exprimiert. Die befallenen roten Blutkörperchen heften sich dann an die Wände der Blutgefäße und werden nicht mehr im Blutstrom weitertransportiert. Weil aber nicht nur die Milz, sondern auch andere Teile des Immunsystems diese befallenen Zellen angreifen, muß sich der Parasit im Laufe der Krankheit immer wieder neu „maskieren" – er verändert die Bindungsproteine. Aber auch das Immunsystem des Menschen lernt hinzu. Die Bevölkerung in Malariagebieten wird während der Kindheit gegen die meisten „Verkleidungen" des Malariaparasiten weitgehend immun, so daß Erwachsene in der Regel nicht mehr schwer an Malaria erkranken. Was steckt nun hinter dem plötzlichen Wiederauftreten schwerer Malariaanfälle bei Frauen während ihrer ersten Schwangerschaft? Bei diesen Schwangeren werden die befallenen Blutkörperchen nicht an den Venenwänden gefunden, sondern in der Plazenta. Sie binden dort an ein spezielles Molekül, das Chondroitin-Sulfat A (CSA). Die dafür notwendigen Bindungsproteine wirken anscheinend nur dort. Dieses spezielle Bindungsprotein taucht selten auch einmal bei infizierten Männern und nicht schwangeren Frauen auf. Nur bei einer Schwangeren finden sie jedoch den entsprechenden Rezeptor und damit die Chance, sich festzusetzen und zu vermehren. Bei folgenden Schwangerschaften ist die Frau dann auch gegen diese Form gewappnet und erkrankt nicht mehr oder längst nicht mehr so schwer. Aus bisher ungeklärten Gründen ist es nicht möglich, ohne Schwangerschaft gegen diese Variante des Malariaerregers immun zu werden.

Weil es sich nach heutigem Stand der Wissenschaft nur um eine einzige Form des Bindungsproteins handelt, die zudem unveränderlich zu sein scheint, bestehen relativ gute Aussichten, auf seiner Basis einen Impfstoff zu entwickeln, der weltweit zumindest vor dieser speziellen Erkrankung an P. falciparum-Malaria in der Schwangerschaft schützen sollte. Dies betrifft allerdings nur Schwangere in Endemiegebieten. Schwangere, die nicht in endemischen Malariagebieten aufgewachsen sind, können auch an den „normalen" Malariaformen erkranken, bei denen die befallenen Blutkörperchen an die Venenwände binden.

Miller LH, Smith JD (1998) **Motherhood and malaria.** Nature Medicine 4: 1244–1245

Masern, Mumps und Röteln im europäischen Vergleich

Europaweite Studie zum Erfolg von Impfprogrammen

In einer Veröffentlichung in „Euro Surveillance", dem EU-Bulletin für Infektionskrankheiten, wurde vor kurzem eine Studie vorgestellt, die Impfprogramme gegen Masern, Mumps und Röteln und deren Erfolge in acht europäischen Ländern vergleicht. Der Erfolg dieser Impfungen hängt hauptsächlich von der Durchimpfungsrate und von der Anzahl der Dosen ab, die verabreicht werden. Nachdem mehr als 95% der Bevölkerung zweimal den Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR-Impfstoff) erhielten, sind diese Infektionskrankheiten in Finnland und Schweden nahezu ausgerottet. Auch Dänemark, England und Wales und die Niederlande werden bezüglich Masern und Mumps voraussichtlich bald das Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erreichen, die Zahl der Erkrankungen auf weniger als einen Fall pro 100 000 Einwohner zu reduzieren. In ganz England treten mittlerweile weniger als 20 Masernfälle pro Jahr auf. Die Röteln-Impfung aller Kinder (Jungen und Mädchen) wurde dort erst später eingeführt, so daß der volle Erfolg dieser Schutzimpfung noch auf sich warten läßt.

England und Wales sind Beispiele dafür, daß es auch bei einer völlig ungenügend geimpften Bevölkerung innerhalb weniger Jahre gelingen kann, Krankheiten unter Kontrolle zu bringen. Schlüssel zum Erfolg der Briten waren umfangreiche Impfprogramme der Gesundheitsbehörden seit 1994. Demgegenüber bilden Deutschland, Italien und Frankreich die Schlußlichter in der Liste der untersuchten Länder. U.a. spielt hier wahrscheinlich auch die Kostenfrage eine Rolle: In Frankreich und Italien müssen die Patienten einen Teil der Kosten selbst tragen. In Deutschland steht einer Verbesserung der Situation zudem entgegen, daß hier nur vereinzelt Daten über Durchimpfungsraten und über die Häufigkeit der drei Krankheiten zur Verfügung stehen. Nur für bestimmte Komplikationen gibt es eine Meldepflicht, wie beispielsweise für den Tod durch Masern und für Mißbildungen bei ungeborenen Kindern aufgrund einer Rötelninfektion der Schwangeren (sog. Rötelnembryopathie).

Dies soll sich jetzt ändern: Unter Koordinierung durch das Robert Koch-Institut wird derzeit die Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) aufgebaut. Die an der Arbeitsgemeinschaft beteiligten rund 1000 niedergelassenen Kinderärzte und Allgemeinmediziner melden die in ihren Praxen behandelten Masernfälle und durchgeführten Impfungen an ein Datenzentrum. Der Aufbau eines solchen Sentinelsystems ist auch dringend erforderlich, wenn auch in Deutschland das Ziel der WHO erreicht werden soll,

die Masern bis zum Jahr 2007 weltweit zu eliminieren. Die bisher vorhandenen, hochgerechneten und geschätzten Zahlen stellen Deutschland in kein gutes Licht. Während weltweit (!) bereits rund 80% aller Kinder geimpft sind, erhalten in Deutschland nur zwischen 60 und 80% der Kinder die erste Impfung, die zweite bekommen gar nur 15 bis 20%. Im Laufe der Jahre sammelt sich so ein relativ großer Bevölkerungsanteil an, der ungeschützt ist. Regelmäßige Ausbrüche von Masern sind die Folge. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die zweimalige Impfung: Alle Kinder zwischen dem 12. und 15. Lebensmonat sowie im Einschulalter sollen in Deutschland den MMR-Impfstoff erhalten. Um Impflücken zu schließen, wird seit dem letzten Jahr empfohlen, den Impfschutz bei Jugendlichen zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr zu überprüfen und gegebenenfalls zu vervollständigen. Die MMR-Impfung wird damit die bisher übliche Rötelnimpfung für Mädchen ab dem 11. Lebensjahr ersetzen.

European Sero-Epidemiology Network (ESEN) (1998) **A comparison of vaccination programmes – Part three: measles, mumps, and rubella.** Eurosurveillance 3: 115–119

◆ Zusammenhänge zwischen Klima, aktuellem Wetter und Infektionskrankheiten

Beeinflußt der Treibhauseffekt die Verbreitung von Krankheiten? Ist El Niño für Malaria-Ausbrüche in Ostafrika und Südamerika verantwortlich? Trägt eine Erwärmung der Meere zur Ausbreitung der Cholera bei? Solche Fragen zum möglichen Zusammenhang zwischen Klima und Wetter einerseits und dem Auftreten von Krankheiten andererseits interessieren inzwischen sowohl Forschung als auch Gesundheitsbehörden.

Klimaschwankungen können inzwischen nicht mehr nur beobachtet, sondern in gewissem Umfang auch vorhergesagt werden. Das Phänomen des El Niño ist beispielsweise schon recht gut erforscht. Normalerweise fließt der kalte, nährstoffreiche Humboldtstrom vor der Westküste Südamerikas. Alle paar Jahre ersetzt ihn ostwärts fließendes warmes Oberflächenwasser des Ozeans. Der El Niño kann in seiner Stärke und Dauer variieren. In Folge kommt es nicht nur zu Zusammenbrüchen der Fischpopulation um Weihnachten, die dem Phänomen seinen Namen gegeben hat (El Niño ist das Christkind), sondern manchmal auch zu großräumigen Klimakatastrophen: Dürren, Unwetter und Überschwemmungen betreffen den ganzen indisch-pazifischen Raum von Südost-Asien und Teilen von Australien und Afrika über den Südwesten der USA bis hin zu Süd- und Mittelamerika. Selbst in Kanada und dem Norden der USA verändert sich das Wetter in solchen El-Niño-Jahren.

Einfluß des Klimas auf die Krankheiten

Das Klima in einer Region beeinflußt auch die Verbreitung von Krankheiten, z.B. der Malaria. Der Erreger Plasmodium vermehrt sich je nach Temperatur mehr oder weniger schnell. Gleiches gilt für die Anopheles-Mücke, die die Krankheit überträgt. Steigen die Temperaturen, kommt es zu (ausgeprägteren) Malariaepidemien. Dürren und Unwetter führen zu Mißernten und damit zu Armut und Hunger, so daß die Bevölkerung anfälliger gegenüber Infektionen wird. Durch Überschwemmungen wie auch durch Wassermangel verschlechtern sich die hygienischen Verhältnisse, und das Trinkwasser wird leicht verseucht. Krankheiten wie Cholera breiten sich schneller aus.

Paul Epstein von der Harvard-Universität ist sich sicher, daß die Seuchen mit dem Klima und dem Wetter zusammenhängen: „Das Klima begrenzt den Bereich der Krankheiten, besonders jener, die auf Vektoren angewiesen sind, während das Wetter die Zeit des Ausbruchs beeinflußt.“ In welchem Umfang verändern Klimaschwankungen den Gesundheitszustand einer Bevölkerung und die Verbreitung von Krankheiten? Während der extremen Wetterereignisse, die dem El Niño zugeschrieben wurden, kam es in den letzten Jahren in vielen Ländern, wie beispielsweise Bolivien, Ruanda oder Pakistan, zu dramatischen Anstiegen bei den Malariaerkrankungen. Die Ausbrüche waren nicht nur größer, sondern führten oft durch den schlechten Allgemeinzustand der Bevölkerung auch zu schwereren Erkrankungen und höheren Todesraten. In Ruanda stieg die Zahl der Malariaerkrankungen 1997 um mehr als das Dreifache im Vergleich zum Mittel der drei vorangegangenen Jahre. In jenem Jahr wurde das Land von Hitzeperioden und Rekordniederschlägen heimgesucht. Auch ein Vergleich von Klimadaten seit 1864 und dem Auftreten von Malariaepidemien zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von El Niño-Phänomenen und der Malaria in Indien und Sri Lanka.

Eine weitere durch Mücken übertragbare Erkrankung, das Rift-Valley-Fieber, forderte während des durch El Niño ausgelösten Ausbruches in Ostafrika zwischen Herbst 1997 und Frühjahr 1998 mindestens 200 bis 250 Menschenleben, knapp 90 000 Menschen sowie zahlreiche Haus- und Weidetiere erkrankten. Auch die Cholerasituation in Ostafrika wurde durch ungewöhnlich heftige, mit dem El Niño-Phänomen zusammenhängende Regenfälle deutlich verschärft. 1997 und in den ersten Monaten des Jahres 1998 wurden aus Somalia, Kenia, Uganda und Tanzania etwa 100 000 Cholerafälle mit mehreren tausend Toten gemeldet. Aber nicht nur Infektionskrankheiten werden durch das Klima beeinflußt. Erinnert sei hier an die riesigen Waldbrände in Indonesien, die über Monate hinweg zu einer Dunstglocke über der gesamten Region mit einer erheblichen Zunahme von Atemwegserkrankungen führten. Auch diese Waldbrände wurden in ihrem Ausmaß und ihrer Dauer durch die El Niño bedingte Trockenheit mitverursacht.

Temperatureinfluß umstritten

Ganz einig sind sich die Experten bisher nicht, ob wärmeres Klima einen Einfluß auf Infektionskrankheiten haben kann. Manche führen an, daß es in früheren Jahrhunderten auch in gemäßigten Zonen zu Malariaepidemien und anderen von Tieren übertragenen Seuchen, wie Dengue- oder Gelbfieber, gekommen ist. Während das Aufflammen von Malaria

in höheren Gebirgslagen von manchen als Hinweis auf eine Erwärmung der Erde gesehen wird, trat diese Krankheit tatsächlich aber auch in früheren Jahrhunderten des öfteren in Höhen von 2400 bis 2600 Metern auf. Sicher ist, daß nicht nur das Klima das Auftreten von Epidemien bestimmt, sondern auch gesellschaftlich-politische und ökologische Faktoren eine Rolle spielen. Die steigende Anzahl von Malariaerkrankungen in Tadschikistan seit den frühen 90er Jahren ist z.B. in erster Linie eine Folge des Bügerkrieges.

Zukünftig verstärkte Forschung und mehr internationale Zusammenarbeit

Der Zusammenhang zwischen Wetter, Klima und Gesundheit soll nun verstärkt erforscht werden. Die Weltgesundheitsorganisation WHO, das Umweltprogramm der Vereinten Nationen (United Nations Environment Programme) und das britische Medical Research Council hielten im Dezember 1997 den ersten Workshop zum Thema „Klimaveränderungen und menschliche Gesundheit" ab und wollen eine engere internationale Zusammenarbeit im Bereich der Forschung erreichen. Sind die Zusammenhänge besser bekannt, könnte in Zukunft nicht nur vor drohenden Unwettern und Dürren gewarnt werden, sondern auch vor möglichen Epidemien, so daß die betroffenen Regionen sich darauf einstellen und Vorbereitungen treffen können. Schon jetzt ist dies in gewissem Umfang möglich: Durch die Anzeichen des El Niño wurde 1997 für Mosambik eine Dürre vorhergesagt. Zu erwarten waren Trinkwassermangel und -verunreinigung und in Folge auch Choleraepidemien. Durch die Vorhersage konnten sich die Behörden frühzeitig auf die drohende Gefahr einstellen und ein schwerer Ausbruch von Cholera in Mosambik wurde verhindert.

(Quelle: Reisen und Gesundheit, Deutsches Grünes Kreuz)

Pitt S, Pearcy BE, Stevens RH, Shapirov A, Satarov K, Banatvala N (1998) **War in Tajikistan and re-emergence of Plasmodium falciparum.** The Lancet 352: 1279

Colwell R, Epstein P, Gubler D, Hall M, Reiter P, Shukla J, Sprigg W, Takafuji E, Trtanj J (1998) **Global climate change and infectious diseases.** Emerging Infectious Diseases 4: 451–452

Aramburú Guarda J, Ramal Asayag C, Witzig R (1999) **Malaria reemergence in the Peruvian Amazon region.** Emerging Infectious Diseases 5: (upcoming issue)

WHO (1998) **El Niño and its health impacts.** Fact Sheet No. 192 November 1998

◆ Zwischen Fliegenklatsche und Insektizid – Schutz vor Mückenstichen

Mücken finden sich fast auf dem gesamten Erdball, eine Ausnahme macht nur die Antarktis. Verantwortlich für die lästigen Stiche beim Menschen sind hauptsächlich die Gattungen Anopheles, Culex und Aedes. Sie brauchen stehendes Wasser, um sich vermehren zu können. Schon Pfützen in alten Autoreifen, Mülltonnen oder Baumstümpfen sind dafür ausreichend. Nur die weiblichen Mücken stechen. Sie benötigen die Blutmahlzeit, um Eier produzieren zu können. Gewöhnlich nehmen sie alle drei bis vier Tage Nahrung auf. Bestimmte Mücken stechen nur in der Dämmerung oder nachts, andere bevorzugt am Tage. Auch bezüglich des Wirtes gibt es Präferenzen. Während einige Mückenarten sich hauptsächlich von Tierblut ernähren, ziehen andere menschliches Blut vor. Wechselt der bevorzugte Wirt mit den Jahreszeiten, erhöht sich das Risiko, daß Krankheiten vom Tier auf den Menschen übertragen werden. HIV wird übrigens nicht durch Mückenstiche übertragen, das eingesaugte Blut wird bei den folgenden Mahlzeiten nicht weitergegeben.

Was Mücken „anmacht"

Generell werden Erwachsene eher gestochen als Kinder, Männer eher als Frauen, große Personen eher als kleine und Personen, die viel schwitzen, eher als Personen, die wenig schwitzen. Aber welche Stimuli Mücken auf den Wirt aufmerksam machen, ist bis heute nicht endgültig geklärt. Visuelle, thermale und olfaktorische Signale werden genutzt, um den Wirt zu lokalisieren. Allein schon dunkle Kleidung oder die Bewegungen eines Menschen können am Tag Mücken anlocken. Visuelle Signale dienen anscheinend für die Orientierung über lange Strecken, während olfaktorische Reize wichtiger werden, je näher die Mücke dem Wirt kommt. Von den 300 bis 400 flüchtigen Stoffen, die unser Körper absondert, wurden CO_2 und Milchsäure bisher am besten im Zusammenhang mit Mücken untersucht. So kann CO_2 von Moskitos über 36 m hinweg wahrgenommen werden. Auch Milchsäure lockt in Kombination mit CO_2 Mücken an. Am stärksten reagieren Mücken jedoch auf ein Gemisch vieler vom menschlichen Körper abgesonderter Substanzen. Auf geringe Entfernung dienen Hauttemperatur und Feuchtigkeit der Orientierung. Dabei bevorzugen verschiedene Mückenarten unterschiedliche Körperstellen für ihre Blutmahlzeit (z.B. den Kopf oder die Füße). Andere flüchtige Substanzen wie Absonderungen aus Talg-, ekkrinen und apokrinen (Schweiß-)Drüsen und Duftstoffe aus Parfümen, Seifen, Lotionen und Haarkosmetikartikeln können Mücken ebenfalls anziehen.

Die Verteidigungsmittel – von Fliegenklatsche bis Insektizid

Die „Wirksamkeit" der Fliegenklatsche ist allgemein bekannt, aber auch die moderne Chemie hat das ideale Mittel zur Mückenabwehr bisher noch nicht gefunden. Zahlreiche Schwierigkeiten stellen sich der Forschung in den Weg. So reagieren verschiedene Mückenarten unterschiedlich auf ein Repellent. Das Mittel muß leicht verdunsten, um in Hautnähe in ausreichender Konzentration vorhanden zu sein, darf aber auch nicht zu schnell verdunsten und damit rasch an Wirkung verlieren. Zudem können Abrieb durch Kleidung, Abwaschen durch Schwitzen oder Regen und schnellere Verdunstung bei höherer Umgebungstemperatur die Wirkung beeinträchtigen. Schon wenige Zentimeter neben einem eingeriebenen Hautareal endet der Schutz.

Das beste bisher zur Verfügung stehende Mittel ist N,N-diethyl-3-methylbenzamid (DEET). Es wurde bereits im Jahre 1946 patentiert und wirkt gegen

ein breites Spektrum von Arthropoden (Mücken, Stechfliegen, Flöhe, Laufmilbenlarven und Zecken). DEET blockiert die Milchsäurerezeptoren auf den Fühlern von Mücken. Keine andere Chemikalie hat bisher eine vergleichbar lange und breite Wirksamkeit gezeigt. Die bisher vorhandenen DEET-haltigen Repellentien müssen auf alle gefährdeten Hautpartien aufgetragen werden. Grundsätzlich bieten Mittel mit einem höheren Anteil von DEET eine längere Schutzdauer. Leider gibt es keine Richtlinien, bei welcher Gelegenheit welche Konzentration ratsam ist. Als Faustregel gilt, daß 10- bis 35%ige Lösungen für den normalen Gebrauch ausreichen. Für Kinder sollten laut den Empfehlung der American Academie of Pediatrics nur 10%ige Lösungen verwendet werden. Repellentien mit einem DEET-Anteil über 50% sollten für Gelegenheiten reserviert werden, bei denen verstärkt mit Mückenstichen zu rechnen ist und Faktoren wie Feuchtigkeit und höhere Temperaturen drohen, die Wirksamkeit des Repellents zu beeinträchtigen. Nach 40 Jahren Anwendung bei Millionen von Menschen hat sich DEET als bemerkenswert sicher erwiesen. Weder eine teratogene noch eine onkogene Wirkung konnte nachgewiesen werden. Wichtig ist allerdings ein bestimmungsgemäßer Gebrauch:

- Die Haut nicht mit dem Mittel sättigen, nur einen gerade ausreichenden dünnen Film auftragen.
- Mittel nur auf exponierte Haut und/oder Kleidung auftragen, nicht auf bekleidete Haut.
- Zum Auftragen im Gesicht Mittel zwischen den Händen verreiben und dünn auftragen.Kontakt des Mittels mit Augen und Mund vermeiden. Um späteres Verreiben auf Schleimhäuten zu vermeiden, Repellentien nicht auf Kinderhände geben.
- Nach dem Auftragen das Mittel von den Handflächen abwischen, um ungewolltem Kontakt mit Augen, Mund oder Genitalien vorzubeugen.
- Repellentien niemals auf Wunden, Schnitte sowie irritierte, entzündete oder ekzematöse Haut aufbringen.
- Aerosole (Sprays) niemals inhalieren oder in die Augen gelangen lassen.
- Häufige Wiederanwendung ist überflüssig.
- Nach Rückkehr in Innenräume, behandelte Stellen mit Wasser und Seife waschen. Gleichzeitige Anwendung eines Repellents und eines Sonnenschutzmittels kann den Sonnenschutz beeinträchtigen. Kombinierte Präparate sind hier ratsam.

Viele Einzelfallmeldungen von unerwünschten Nebenwirkungen durch DEET-haltige Mittel standen in Zusammenhang mit längerem, exzessiven oder unangemessenem Gebrauch. Eine sehr sorgfältige Studie aus dem Jahre 1994 untersuchte 9086 Fallberichte aus 71 Giftzentralen. Am häufigsten waren Irritationen durch Einsprühen in die Augen oder durch Inhalieren. Auch wenn Kinder besonders häufig von solchen Unfällen betroffen waren, gab es keine Hinweise darauf, daß Kinder unter sechs Jahren eher unter Nebenwirkungen litten als ältere Kinder oder Erwachsene. Nur 5% der Personen mit Nebenwirkungen benötigten eine stationäre Behandlung, 99% aller registrierten Fälle heilten ohne Dauerschäden aus. Unter Laborbedingungen, bei einem Test im Schweizerischen Tropeninstitut in Basel, haben sich zudem folgende Substanzen als wirksame Repellentien gegen Aedes aegypti erwiesen: 1-Piperidincarbonsäure-2-82-hydroxyethyl)-1-methyl-propylester und Butylacetamido-Propionsäureethylester.

Ein Kraut gegen Mücken

Tausende von Pflanzen sind auf ihre insektenabwehrende Wirkung untersucht worden. Positiv waren die Ergebnisse bei Auszügen aus Zitronengras (Cymbopogon nardus), Zeder, Eisenkraut, „pennyroyal“, Geranie, Lavendel, Kiefer, „cajeput“, Zimt, Rosmarin, Basilikum, Thymian, Piment, Knoblauch und Pfefferminze. Allerdings war die insektenabwehrende Wirkung nicht so groß wie bei DEET. Diese ätherischen Öle sind bisher nur wenig untersucht, meist hält die Wirkung jedoch keine zwei Stunden an. Eine Mischung aus Sojaöl, Geranienöl und Kokosöl zeigte allerdings auch noch 3,5 h nach der Anwendung unter Feldbedingungen einen vergleichbaren Schutz (97%) gegen Aedesstiche wie eine 6,65%ige DEET-Lösung (86%). Unter Laborbedingungen, bei einem Test im Schweizerischen Tropeninstitut in Basel, hat sich zudem eine Mischung aus Jojoba-, Raps-, Kokosölderivat, Vitamin E aus Sojaöl und ätherischen Ölen als wirksames Repellent gegen Aedes aegypti und Anopheles gambiae erwiesen. Pyrethrum, ursprünglich aus der Blume Chrysanthemum cinerariifolium gewonnen, wird heute in Form von Permethrin synthetisch hergestellt. Es wirkt als Insektizid und sollte trotz geringer Toxizität für Säugetiere nur auf die Kleidung, das Zelt oder das Moskitonetz und nicht auf die Haut aufgetragen werden.

Mit Schall und Schock: Elektrische Geräte

Viele Untersuchungen zu Ultraschallgeräten, die Mücken durch bestimmte Töne abwehren sollen, haben inzwischen erwiesen, daß diese Geräte wirkungslos sind. Ebenso hat sich gezeigt, daß Geräte zum Anlocken und Töten von Mücken per Elektroschock mehr nützliche Insekten vernichten als Mücken.

(Quelle: Reisen und Gesundheit, Deutsches Grünes Kreuz)

Fradin MS (1998) **Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide.** Annals of Internal Medicine 128: 931–940

◆ Unterschiedliches sexuelles Risikoverhalten von Frauen und Männern bei Auslandsreisen

Im Zusammenhang mit der weltweiten HIV-Epidemie ist sexuelles Risikoverhalten bei Auslandsreisen zu einem wichtigen Thema geworden. Trotzdem ist die Zahl der wissenschaftlichen Untersuchungen zu dieser Thematik gering. Um bessere Informationen über die Charakteristika von Reisenden zu erhalten, die sich im Ausland auf sexuelle Risikosituationen einlassen, wurden in Großbritannien aus den Teilnehmern einer großen nationalen Repräsentativbefragung junge Erwachsene im Alter zwischen 18 und 35 Jahren ausgesucht,

die in den vorangegangenen Jahren ohne einen Partner ins Ausland gereist waren. Diese wurden telefonisch kontaktiert und, sofern sie sich einverstanden erklärten, telefonisch interviewt. Etwa zwei Drittel der Befragten waren zu einem Telefoninterview bereit. Von den 5676 Befragungsteilnehmern hatten 11% (614) während einer Auslandsreise eine „neue romantische oder sexuelle Beziehung". 400 der 614 berichteten, daß es in dieser Beziehung zum Geschlechtsverkehr kam, wobei 300 (75%) angaben, immer Kondome benutzt zu haben, 48 (12%) nie. Das bedeutet, daß nur 1–2% der ohne Partner reisenden jungen Erwachsenen über ungeschützte sexuelle Kontakte im Ausland berichteten.

Eine statistische Auswertung nach Korrelaten für wiederholten Geschlechtsverkehr im Ausland mit einem neuen Partner ergab:

- Männer berichteten dies häufiger als Frauen,
- Gruppenreisende häufiger als Alleinreisende,
- Urlauber häufiger als Geschäftsreisende,
- mit Kondom reisende häufiger als ohne Kondom reisende.

Sucht man nach Korrelaten für wiederholten ***ungeschützten*** Geschlechtsverkehr mit einem neuen Partner im Ausland, ändert sich das Bild:

- Frauen berichten dies eher als Männer,
- Geschäftsreisende eher als Urlaubsreisende,
- ohne Kondom reisende häufiger als mit Kondom reisende.

Außerdem zeigte sich, daß bei Männern ein geringer Kondomgebrauch zu Hause mit regulären und Zufallspartnerinnen auch mit einem geringen Kondomgebrauch auf Auslandsreisen korreliert ist. Bei Frauen hingegen korrelierte ungeschützter Sex im Ausland mit Charakteristika der männlichen Partner. Konkret heißt dies, wenn der Partner aus dem Urlaubsland stammte oder wenn eine Frau bereits früher Partner in einem Urlaubsland hatte, wurden häufig keine Kondome benutzt. Die Autoren vermuten, daß dies u.a. wohl darauf zurückzuführen ist, daß in erster Linie der männliche Partner über den Kondomgebrauch entscheidet. Als Empfehlung aus dieser Erkenntnis leiten die Wissenschaftler ab, daß Präventionskampagnen für Männer und Frauen ein unterschiedliches Design aufweisen sollten.

Bloor M, Thomas M, Hood K, Abeni D, Goujon C, Hausser D, Hubert M, Kleiber D, Nieto JA (1998) **Differences in sexual risk behaviour between young men and women travelling abroad from the UK.** Lancet 352: 1664–1668

Klinische und Labordiagnosen bei Kindern nach Langzeitaufenthalten in tropischen Ländern

Die Universitäts-Kinderklinik Nijmwegen in den Niederlanden führte von 1987 bis 1995 insgesamt 282 Untersuchungen bei 216 Kindern durch, die von längeren Aufenthalten in tropischen Ländern zurückgekehrt waren. Zwei Drittel der Kinder waren in einem schwarzfrikanischen Land gewesen, 43% der Kinder waren in den Tropen geboren worden. Die Aufenthaltsdauer betrug zwischen drei Monaten und 13 Jahren, in der Hälfte der Fälle waren die Kinder zwischen ein und drei Jahren im Ausland gewesen. 29 Untersuchungen fanden wegen akuter gesundheitlicher Beschwerden statt, in den übrigen Fällen waren die Kinder beschwerdefrei oder berichteten über geringergradige gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen 40, Durchfall 31). Bei mehr als der Hälfte der symptomatischen Kinder (15/29) waren eine oder mehrere – meist parasitäre – Infektionen nachweisbar, aber auch bei mehr als einem Drittel (99/253) der beschwerdefreien oder beschwerdearmen Kinder. 116 der insgesamt 156 Diagnosen bei den 114 betroffenen Kindern waren parasitäre Infektionen, überwiegend des Magen-Darm-Traktes (Giardiasis, Schistosomiasis, Trichuriasis, Ascariasis, Amöben, Ancylostomiasis, Filariosis und andere). Diese Erfahrungen zeigen, daß Kinder nach Langzeitaufenthalten in tropischen Ländern auch dann gesundheitlich durchuntersucht werden sollten, wenn sie keine akuten gesundheitlichen Beschwerden haben.

Brouwer ML, Tolboom JJM, Hardeman JHJ (1999) **Routine screening of children returning home from the tropics: retrospective study.** BMJ 318: 568–569

Chronischer Streß kann Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigen

Es gibt eine Reihe von Studien, die Einflüsse der Psyche auf das Immunsystem belegen. Um mehr über die Mechanismen dieser Einflußnahme zu lernen, führten englische Wissenschaftler eine vergleichende Studie durch: 50 Ehepartner, die einen an Demenz leidenden Partner zu versorgen hatten, wurden gegen Influenza geimpft. Als Vergleichsgruppe dienten 67 Personen, die nach Alter und Geschlecht der anderen Gruppe vergleichbar waren. Die Ehepartner der dementen Patienten wiesen zu allen Untersuchungszeitpunkten eine deutlich höhere Streßbelastung auf als die Kontrollpersonen.

Die Ausgangshypothese der Wissenschaftler war, daß der chronische Streß über eine Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse den Erfolg der Impfung gemessen an der Höhe der Antikörpertiter vermindern würde. Als Meßwerte zur Beurteilung der HHN-Achse dienten Cortisol-Bestimmungen im Speichel. Die gestreßten Ehepartner hatten zu allen drei Meßpunkten (0, 3, 6 Monate) einen deutlich höheren Cortisol-Spiegel im Speichel als ihre weniger gestreßten Altersgenossen. Von den 67 Kontrollpersonen reagierten 26 (39%) auf die Impfung, von den 50 Ehepartner dagegen nur 8 (16%). Auch zwischen den Respondern in beiden Gruppen zeigten sich deutliche Unterschiede, was die Höhe der Antikörpertiter angeht: Die streßgeplagten Ehepartner produzierten weniger Antikörper.

Vedhara K, Cox NKMY, Wilcock GK, Perks P et al (1999) **Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination.** Lancet 353: 627–631

◆ Malaria-Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil

Das bei verbreiteter Chloroquin-Resistenz zur Malaria-Prophylaxe empfohlene Mefloquin kann unerwünschte neuropsychiatrische Nebenwirkungen verursachen und Doxycyclin, worauf in solchen Fällen ausgewichen werden könnte, hat u.a. aufgrund von Magenbeschwerden und erhöhter Lichtsensibilität ebenfalls seine Probleme. Das zunächst zur *Pneumocystis-carinii*-Behandlung entwickelte, mittlerweile aber auch zur Malaria-Therapie zugelassene Atovaquon wurde in Kombination mit dem bereits bekannten Antimalariamittel Proguanil in einem Malariaendemiegebiet (Kenia) im Rahmen einer Plazebo-kontrollierten Studie auf seine prophylaktische Wirksamkeit gegen Plasmodium falciparum geprüft. Atovaquon und Proguanil sind zur Malariatherapie in einem Verhältnis von 250 mg:100 mg in einer Tablette vereinigt (Malarone®). Die chronisch Malaria-infizierten erwachsenen Studienteilnehmer erhielten zunächst eine kurative Therapie in Form von einmal vier Tabletten pro Tag über drei Tage. Die anschließende Prophylaxephase erstreckte sich über zehn Wochen. Verglichen wurde die prophylaktische Wirksamkeit von einer oder zwei Kombitabletten pro Tag mit einem Plazebo. Während in der Plazebogruppe die Hälfte der Teilnehmer erneut eine Parasitämie entwickelte, waren alle Teilnehmer durch die beiden Atovaquon/Proguanil-Dosierungen geschützt. Die Prophylaxe-Medikamente wurden gut vertragen, Nebenwirkungen wurden nicht häufiger als in der Plazebogruppe angegeben.

Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, Aleman GM, Oloo AJ, Sadie D, Scott TR (1998) **Efficacy and safety of Atovaquone/Proguanil as suppressive prophylaxis for Plasmodium falciparum Malaria.** Clin Inf Dis 27: 494–499

Internationale Fachliteratur Für Sie Gelesen:

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42:344–349

α-Interferon-Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion

Aus datentechnischen Gründen sind uns in dem obigen Beitrag bedauerlicherweise einige formale Fehler bzgl. der mathematischen Zeichen unterlaufen. Den betroffenen Textteil finden Sie korrigiert in diesem Heft.
Zudem ist Herr Dr. R.S.Roß, Essen, fehlerhafterweise als Autor der gesamten Mitteilungen der Rubrik Forschung aktuell in Heft 4/99 genannt. Dr. Ross ist jedoch nur für den Inhalt des o.g. Beitrags verantwortlich.
Wir bitten dieses Versehen zu entschuldigen.

Wirkungsmechanismus des α-Interferon – ein mathematisches Modell

Um diese Beobachtungen zu erklären und auch Aufschluß über die möglichen Wirkungsmechanismen des α-Interferons zu erhalten, bedienten sich die Autoren eines mathematischen Modells, das – vereinfacht ausgedrückt – aus drei Differentialgleichungen besteht und die im Zeitablauf eintretenden Veränderungen der Zahl nicht infizierter Zielzellen (T), produktiv HCV-infizierter Zielzellen (I) und vorhandener HCV-Partikel (V) beschreibt. Die Größe T wird beeinflußt durch die Produktion neuer Zielzellen, deren Absterben sowie die HCV-Infektionsrate. I ist abhängig vom Absterben HCV-infizierter Zielzellen und, ebenso wie T, von der HCV-Infektionsrate. V schließlich ergibt sich als Resultante der Produktion und Elimination von HCV-Partikeln. Als mögliche Interferonwirkungen berücksichtigte das Modell die Reduktion der HCV-de-novo-Infektion von Zielzellen ($1-\eta$) und eine Beeinflussung der Virusproduktion und -freisetzung ($1-\varepsilon$). Unter der Annahme, Interferon übe Wirkungen hauptsächlich auf die De-novo-Infektion von Zellen, nicht aber auf die Virusproduktion und -freisetzung aus ($\eta>0$, $\varepsilon=0$), lieferte das Modell keine Lösungen, die mit den beschriebenen Veränderungen der HCV-RNA-Konzentration bei Interferon-behandelten Patienten übereinstimmten. Postulierte man dagegen mit $0<\varepsilon<1$ und $\eta=0$ eine wenn auch nicht vollständige Blockade der HCV-Produktion und -Freisetzung bei nur insignifikantem Einfluß auf die HCV-de-novo-Infektion von Zielzellen, so ergab sich im Modell der auch in der klinischen Praxis ermittelte biphasische Abfall der HCV-RNA-Konzentration.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 428–431 © Springer-Verlag 1999

In der Diskussion

A. Nassauer[1] · G. Maass[2]
[1] Robert Koch-Institut, Berlin • [2] Münster

Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen durch Hepatitis-B-Dauerträger

Ein Beitrag zur Wahrnehmung von Grundrechten

Im September 1985 hat das Hamburgische Oberverwaltungsgericht im Wege eines Eilverfahrens (Az.: OVG Bs V 203/85) den Antrag eines Kindes, das zu diesem Zeitpunkt Hepatitis-B-Dauerträger war, auf Einschulung in die erste Klasse abgelehnt. In der Vorinstanz hatte das Verwaltungsgericht zugunsten des Kindes entschieden und das zuständige Bezirksamt verpflichtet, der Einschulung mit der Maßgabe zuzustimmen, daß es von Sportveranstaltungen ausgeschlossen bleibt sowie eine separate Toilette und eine gesonderte Pausenaufsicht erhält. Das OGV stellte dagegen fest, daß eine Zustimmung zum Schulbesuch nicht erteilt werden dürfe, wenn die Verbreitung auch unter Beachtung der vorgeschriebenen Schutzmaßnahmen zu befürchten sei (§ 45 Abs. 1 und 2 BSeuchG). Bei dem Kind war eine massive Virämie nachgewiesen worden. Deshalb sah das Gericht im konkreten Fall eine Gefahr einer Hepatitis-B-Übertragung „vor allem bei engem körperlichen Kontakt, durch den Kontakt mit Hautabschürfungen, den Kontakt zwischen kontaminierten Fingern und den Augen oder dem Mund sowie die Übertragung von infektiösen Sekreten – vor allem Blut und Speichel – auf die Schleimhäute". Weiter führt das OVG aus: „Im schulischen Umfeld aktualisiert sich diese Gefahr vor allem in Tobereien und Balgereien der Schüler, die erfahrungsgemäß nicht selten zu Hautabschürfungen und kleineren Verletzungen mit Blutaustritt führen sowie beim Spucken, Niesen und Anhusten im Falle von Erkältungen und ferner durch die Berührung von Gegenständen des privaten und schulischen Gebrauchs, die durch Übertragungsstoffe wie Blut und Speichel kontaminiert sind."

Das Gericht hat auch geprüft, ob durch Schutzmaßnahmen (§ 45 Abs. 2 BSeuchG) eine Weiterverbreitung der Hepatitis-B-Virusinfektion verhindert werden kann, und schreibt dazu in dem Beschluß: „Die vom Verwaltungsgericht erwogene Möglichkeit, der Ansteckungsgefahr durch eine Schutzimpfung der betroffenen Mitschüler entgegenzuwirken, kann dem Anordnungsantrag nicht zum Erfolg verhelfen. Es ist ..... (nicht) erkennbar, daß die Mitschüler zur Zeit einen wirksamen Impfschutz gegen Hepatitis B besitzen .... Damit sind sie der Ansteckungsgefahr ausgesetzt. Die von den Beteiligten aufgeworfenen Fragen, ob eine entsprechende Schutzimpfung auf Anordnung des Gesundheitsamtes oder auf freiwilliger Grundlage erfolgen könnte, ... stellen sich deshalb in diesem Verfahren nicht". Abschließend führt das OVG noch aus, daß das Kind (bzw. die es vertretenden Eltern) sich nicht darauf berufen könne, daß die verbleibende Infektionsgefahr hinter dem Interesse an einer kontinuierlichen schulischen und psychologischen Entwicklung zurückzutreten habe, da eine Weiterverbreitung der Krankheit aus gegenwärtiger Sicht zu befürchten sei.

Leider hat die Berufungsinstanz nicht berücksichtigt, daß die Ständige Impfkommission (STIKO) bereits 1982 [1] die Hepatitis-B-Schutzimpfung für Personen mit engem Kontakt zu HBsAg-Trägern empfohlen hatte. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Präzisierung, Personal und Kinder in Gemeinschaftseinrichtungen, die durch einen HBsAg-Träger besucht werden, gegen Hepatitis B zu impfen, erst im Oktober 1994 erfolgte [2].

Es geht im Rahmen diese Beitrages nicht um eine juristische Würdigung des in Auszügen dargestellten Beschlusses. Vielmehr soll auf die vom Gericht zwar aufgeworfenen, aber nicht beantworteten Fragen näher eingegangen werden. Der geschilderte Sachverhalt ist kein Einzelfall. Tatsächlich werden Gesundheitsämter, Fachaufsichtsbehörden und auch das Robert Koch-Institut immer wieder mit ähnlich gelagerten Fragestellungen konfrontiert.

Dr. Alfred Nassauer
Robert Koch-Institut
Postfach 65 02 80, D-13302 Berlin

Weitere Beispiele

Die Vielschichtigkeit denkbarer Fallgestaltungen soll durch zwei weitere Beispiele vertieft werden.

1. Ein vierjähriges türkisches Mädchen mit dem Status einer Asylbewerberin besucht einen Kindergarten in Trägerschaft der evangelischen Kirchengemeinde. Als es heftig aus der Nase blutet, wird es von einer Erzieherin versorgt, die eine frische kleine Verletzung an der Hand hat. Nach ca. acht Wochen erkrankt die Erzieherin an Hepatitis B. Aufgrund der Anamnese kommt das Mädchen als Infektionsquelle in Betracht. Es werden im Rahmen der Untersuchungen durch das Gesundheitsamt auch bei diesem Kind Laboruntersuchungen zum Nachweis einer HBV-Infektion durchgeführt und festgestellt, daß es HBsAg- und HBeAg-positiv ist. Der Befund wird Eltern anderer Kinder der Gruppe bekannt. Daraufhin wenden sich die gewählten Vertreter zunächst an das Gesundheitsamt und dann an den Kindergartenträger und verlangen den Ausschluß des Dauerträgers vom Kindergartenbesuch, da es die anderen Kinder und weiteres Personal mit Hepatitis B infizieren könne. Nach Beratung durch das Gesundheitsamt lehnt der Träger das Ansinnen ab.

2. Ein geistig behinderter Junge, der mit einer Trachealkanüle versorgt ist, soll in eine Schule aufgenommen werden, in der behinderte und nicht behinderte Kinder gemeinsam unterrichtet werden. Es ist bekannt, daß der Junge Hepatitis-B-Virusträger ist. Grundsätzlich sind die Eltern bereit, ihre Kinder gegen Hepatitis B impfen zu lassen. Die Eltern von zwei Kindern lehnen allerdings ab, da bei ihren Kindern die Impfung kontraindiziert sei. Weitere Nachfragen ergeben allerdings, daß Gegenanzeigen eigentlich nicht bestehen (z.B. Allergie, andere chronische Erkrankungen). Vielmehr stehen die beiden Eltern Schutzimpfungen grundsätzlich skeptisch gegenüber.

Ausgangssituation

Medizinisch-fachlich ist eine Lösung in derartigen, nicht seltenen Situationen nicht schwierig, da die gefährdeten Kinder sowie das Lehr- und Aufsichtspersonal durch eine Hepatitis-B-Impfung geschützt werden können. (Der Impfstoff ist gut verträglich, Nebenwirkungen und Impfkomplikationen sind sehr selten.) Gemeinsam ist beiden Fällen, daß Eltern die Schutzimpfung für ihre Kinder ablehnen und dafür den Ausschluß der Hepatitis-B-Dauerträger aus der Gemeinschaftseinrichtung verlangen, da nur hierdurch der Infektionsgefahr für ihre Kinder wirksam begegnet werden könne.

Regelungen durch das Bundes-Seuchengesetz

Zur Beurteilung des Sachverhaltes kommt es nicht darauf an, ob Hepatitis-B-Dauerträger dem Gesundheitsamt zu melden sind [3]. In den oben genannten Fällen war dies geschehen. Zumindest im ersten Beispielfall wollten die Eltern aber einen Ausschluß des HBV-infizierten Kindes vom Kindergartenbesuch zunächst durch die zuständige Behörde und danach durch den Kindergarten selbst erreichen. Aus Sicht der Eltern mag die Forderung berechtigt sein; sie müssen sich jedoch fragen lassen, ob dadurch Rechte der chronisch mit Hepatitis B infizierten Kinder verletzt werden. Immerhin sieht § 14 Abs. 1 BSeuchG die Anordnung von Schutzimpfungen für bedrohte Teile der Bevölkerung im Wege einer Rechtsverordnung durch den Bundesminister für Gesundheit vor, wenn eine übertragbare Krankheit in „bösartiger Form" auftritt oder mit ihrer „epidemischen Verbreitung" zu rechnen ist. Gem. Abs. 2 der Vorschrift sind auch Landesregierungen zum Erlaß einer solchen Rechtsverordnung berechtigt, so lange der BMG von dieser Ermächtigung keinen Gebrauch macht.

Unter dem Eindruck der geschilderten Sachverhalte ist natürlich zu fragen, warum ein Erlaß entsprechender Rechtsverordnungen bisher unterblieb. Dagegen ist anzuführen, daß § 14 Abs. 1 und 2 BSeuchG die Möglichkeit an enge Vorraussetzungen („bösartig" und „in epidemischer Form auftretend") knüpft und gesetzlich angeordnete Schutzimpfungen im Rahmen der Verfassung stets „nur das letzte Mittel" zur Einschränkung von Freiheitsrechten sein dürfen. Deshalb kommt eine weitere Prüfung der genannten Voraussetzungen nicht in Betracht. Allein die Möglichkeit, Pflichtimpfungen anordnen zu können, hat aber doch eine gewisse Bedeutung für die Bewertung der eingangs beschriebenen Beispiele. (Im o.g. ersten Beispiel hätte die erkrankte Erzieherin über Wochen unwissentlich andere Kontaktpersonen infizieren können.)

„Impfungen dienen nicht nur dem Schutz des Individuums, sondern auch der Allgemeinheit, da der Geimpfte kein taugliches Glied einer Infektionskette ist [4]."

Auch wenn die Hepatitis-B-Schutzimpfung der Säuglinge und Kleinkinder nicht allgemein gesetzlich angeordnet ist (wie z.B. in Frankreich und Italien), sollten die ablehnenden Eltern zur Kenntnis nehmen, daß die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut seit Oktober 1995 die Impfung aller Säuglinge sowie der älteren Kinder und Jugendlichen empfiehlt [5], nachdem die Impfung der Risikogruppen in Deutschland (wie in anderen Industrieländern) nicht zu einer Senkung der Infektionsraten geführt hatte [6].

Allerdings sind die aufgeführten Argumente nicht zwingend und stellen lediglich öffentliche Empfehlungen bzw. Verordnungsermächtigungen dar, an die die Erziehungsberechtigten in Ausübung ihres elterlichen Sorgerechts nicht gebunden sind. Zumindest im Beispiel 1 wird eine konkrete Infektionsgefahr für Kinder und Betreuungspersonen im Kindergarten beschrieben. Bei Beispiel 2 ist sie nicht auszuschließen. Möglicherweise könnten die Eltern daher ihre Forderung auf § 10 BSeuchG stützen: „Werden Tatsachen festgestellt, die zum Auftreten einer übertragbaren Krankheit führen können, oder ist anzunehmen, daß solche Tatsachen vorliegen, so trifft die zuständige Behörde die notwendigen Maßnahmen zur Abwendung der dem

einzelnen oder der Allgemeinheit hierdurch drohenden Gefahren".

Auf den ersten Blick erscheint es in der Tat die richtige Lösung zu sein, die Hepatitis-B-Dauerträger vom Besuch der Gemeinschaftseinrichtungen auszuschließen (siehe die eingangs geschilderte Entscheidung des OVG Hamburg). Somit lägen dort keine Tatsachen mehr vor, die zur Weiterverbreitung einer übertragbaren Krankheit führen können. Bei genauerer Betrachtung wäre jedoch eine Gefahr nur auszuschließen, wenn jedes neu aufzunehmende Kind Laborbefunde zum Ausschluß einer HBV-Infektion vorzulegen hätte; nur bei negativem Befund käme ein Besuch in Betracht. Hielte man dieses Vorgehen für rechtmäßig, wären aber auch z.B. Untersuchungen von Rachenabstrichen auf Diphtherie, Keuchhusten, serologische Untersuchungen zum Nachweis einer Immunität gegen Masern, Mumps, Röteln (im Interesse der Erzieherinnen) und die Untersuchung von Stuhlproben auf Salmonellen und Rotaviren notwendig. Vor allen Dingen: In welchen Abständen müßten diese Untersuchungen wiederholt werden? Die Aufzählung macht deutlich, daß ein aus elterlicher Sicht wünschenswerter Gesundheitsschutz nur erreichbar ist, wenn alle Mitglieder einer Gruppe zumindest durch die öffentlich empfohlenen Impfungen geschützt sind und (wie oben erwähnt) dadurch nicht Glied in einer Infektionskette sein können.

Rechte Einzelner und Rechte Dritter

Die vorgetragenen Fakten und Bewertungen sind epidemiologische Binsenweisheiten und damit fachlich begründet. Da es um die Rechte Einzelner bzw. der Mitglieder einer Gruppe geht, kann eine Entscheidung nur durch Auslegung der einschlägigen Rechtsnormen erfolgen. Ohne Zweifel sind für die o.g. Beispiele die Tatbestandsvoraussetzungen des § 10 Abs. 1 BSeuchG gegeben. Die dort beschriebene Rechtsfolge wurde bisher nicht erörtert. Danach wird die zuständige Behörde verpflichtet, die notwendigen Maßnahmen zur Abwendung einer konkreten Gefahr zu treffen. Diese Vorgabe macht deutlich, daß auch bei der Anwendung der Generalklausel des § 10 BSeuchG die verwaltungsrechtlichen Grundsätze der Verhältnismäßigkeit der Mittel sowie der Grundsatz des geringstmöglichen Eingriffs gegenüber den Betroffenen zu beachten sind [7]. Hierbei hat die Behörde einen Ermessensspielraum, der pflichtgemäß dann ausgeübt wird, wenn wirksame medizinische Maßnahmen zur Gefahrenabwehr überhaupt zur Verfügung stehen und diese auch durch Rechtsnormen umgesetzt werden können. Die Anordnung von Hepatitis-B-Impfungen für seronegative Kinder oder Personal kommt nicht in Betracht, da dies einen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit darstellen würde (Art. 2 Abs. 2 GG); dieses Recht darf aber nur „durch ein Gesetz oder auf Grund eines Gesetzes eingeschränkt werden" (Art. 19 Abs. 1 GG). Eine Verordnung gem. § 14 Abs. 1 oder 2 BSeuchG ist aber bisher nicht ergangen; damit fehlt es an den durch die Verfassung geforderten Voraussetzungen.

Hepatitis B wird u.a. durch Blutkontakte übertragen. Deshalb können Verhaltensregeln für die Kinder selbst oder für das Betreuungspersonal die beschriebene Infektionsgefahr auf ein vertretbares Maß senken. Zu denken ist an Schulung der Erzieherinnen und Lehrer über die Infektionswege von Hepatitis B, Erste-Hilfe-Kurse zur Blutstillung, Verwendung von Schutzhandschuhen, Wunddesinfektion und Anlegen von Verbänden sowie die Verpflichtung der Kinder, während der Wundheilung nicht in die Schule oder den Kindergarten zu gehen. Im Falle des Jungen mit der Trachealkanüle ist zu bedenken, daß Infektionen nur denkbar sind, wenn das Sekret mit Blut kontaminiert ist.

All dies wurde der Elternschaft des Kindergartens im o.g. Beispiel 1 als Maßnahme der Behörde vermittelt und angeboten, daß das Gesundheitsamt Information und Schulung von Personal und Eltern selbst in die Hand nehme. Dennoch blieben die Eltern bei ihrer Forderung, das chronisch infizierte Mädchen aus der Gemeinschaftseinrichtung auszuschließen, da ein nicht vertretbares Restrisiko bestehen bleibe und das Grundrecht ihrer Kinder auf körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG) jedenfalls Vorrang habe. Auch ihr elterliches Sorgerecht (Art. 6 Abs. 1 GG) werde durch die Haltung des Gesundheitsamtes verletzt. Der Staat solle für die Einzelbetreuung des Mädchens sorgen.

Diese Position läßt aber die Rechte des betroffenen Mädchens außer acht. Das Bundesverfassungsgericht hat in seiner Entscheidung zum Abtreibungsrecht vom 28.5.1993 festgestellt, daß Art. 5 des Schwangeren- und Familienhilfegesetzes, der jedem Kind ab dem vollendeten dritten Lebensjahr einen Anspruch auf Besuch eines Kindergartens garantiert, mit dem Grundgesetz vereinbar ist [8]. Weiter führt das Gericht aus, daß dieses Recht auf Art. 1 Abs. 1 GG (Würde des Menschen) und Art. 2 Abs. 1 GG (Jeder hat das Recht auf freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt ...) basiert.

Da die zitierten Grundrechte für alle und nicht nur für deutsche Staatsbürger gelten, kann sich auch das Asylbewerberkind auf das Recht zum Besuch eines Kindergartens berufen. Hiergegen können die Eltern der anderen Kinder einwenden, daß eine Wahrnehmung von Grundrechten ohne Einschränkung gar nicht möglich sei, weil das genannte Grundrecht selbst klarstelle, daß die Rechte der Virusträger dort ihre Grenzen finden müßten, wo die „Rechte Dritter" tangiert würden. Es handele sich auch nicht um eine abstrakte Gefahrensituation; immerhin sei eine Erzieherin schon mit Hepatitis B infiziert worden. Diese Konkurrenz der Grundrechte aus Art. 2 GG ist nur im Rahmen einer Güterabwägung lösbar.

In einer neueren Entscheidung (Beschluß vom 10.3.1998) hat sich das Bundesverfassungsgericht zur Verfassungsmäßigkeit von gestaffelten Kindergartengebühren geäußert und festgestellt, daß der Begriff der öffentlichen Fürsorge (zu dem auch die Möglichkeit des Kindergartenbesuchs zählt) nicht eng auszulegen ist. „Dazu gehört nicht nur die Jugendfürsorge im engeren Sinne, sondern auch die Jugendpflege, die das körperliche, geistige und sittliche Wohl aller Jugendlichen fördern will, ohne daß eine Gefährdung im Einzelfall vorzuliegen braucht. Durch Maßnahmen

der Jugendpflege soll Entwicklungsschwierigkeiten der Jugendlichen begegnet und damit auch Gefährdungen vorgebeugt werden. Denselben Zielen dient auch die Kindergartenbetreuung. Sie hilft den Eltern bei der Erziehung, fördert und stützt die Kinder und trägt dazu bei, positive Lebensbedingungen für Familien und Kinder zu schaffen. Für das spätere Sozialverhalten der Kinder ist diese zumeist erste Betreuung außerhalb des Elternhauses in hohem Maße prägend. Dem Ziel der Jugendpflege, der präventiven Konfliktverhütung, wird auf wirksame Weise gedient" [9]. Dem Individualanspruch des türkischen Asylbewerberkindes steht das Recht der anderen Kinder auf körperliche Unversehrtheit (hier: Abwendung einer Infektionsgefahr) entgegen.

„Die Duldung einer Schutzimpfung für ein gefahrloses Miteinander von infizierten und nicht infizierten Kindern ist ein geringerer Eingriff in die Grundrechte, als der Ausschluß infizierter Kinder aus Gemeinschaftseinrichtungen."

Grundrechte sind in erster Linie individuelle Freiheitsgarantien und damit Abwehrrechte gegen staatliches Handeln. Bereits in einer frühen Entscheidung [10] hat das Bundesverfassungsgericht aber auch klargestellt, daß sich der Einzelne diejenigen Schranken seiner Handlungsfreiheit gefallen lassen muß, die der Gesetzgeber zur Pflege und Förderung des sozialen Zusammenlebens in den Grenzen des (bei dem gegebenen Sachverhalt) allgemein Zumutbaren zieht, vorausgesetzt, daß dabei die Eigenständigkeit der Person gewahrt bleibt. „Das Menschenbild des Grundgesetzes ist nicht das eines isolierten souveränen Individuums; das Grundgesetz hat vielmehr die Spannung Individuum – Gemeinschaft im Sinne der Gemeinschaftsbezogenheit und Gemeinschaftsgebundenheit der Person entschieden, ohne dabei deren Eigenwert anzutasten" [11].

Überhaupt zeigt die Sozialentscheidung des Grundgesetzes, daß die Verfassung von einem sozialbereiten Menschen und seiner sozialgebundenen Freiheit ausgeht. Staatliche Verantwortung zur Lebensgestaltung muß sich auch als subjektive Verantwortlichkeit der diesen Staat bildenden Menschen manifestieren [12].

Die Hepatitis-B-Virusträger in beiden Beispielen können einen Beitrag i.S. der oben beschriebenen sozialen Verantwortung kaum leisten. Eine allgemein anerkannte Therapie zur Viruselimination steht nicht zur Verfügung. Der Beitrag der übrigen Kinder müßte die Duldung der Schutzimpfung sein, die dann ein für die konkreten Sachverhalte gefahrloses Miteinander ermöglichte. Die STIKO hat die Hepatitis-B-Schutzimpfung für alle Kinder und Jugendlichen allgemein empfohlen und die Länder haben dies in ihre öffentlichen Empfehlungen übernommen. Die Krankenkassen erstatten die Kosten als Satzungsleistungen. Es gibt keine kritischen Stimmen aus der Ärzteschaft, daß diese umfassende Empfehlung zu weit ginge. Im Ergebnis kann die Empfehlung als Stand des Wissens gelten, der auch von der Ärzteschaft allgemein anerkannt wird. Damit wird den Eltern im Rahmen der Teilnahme ihrer Kinder am Gemeinschaftsleben Zumutbares abverlangt und eine Verletzung des Elternrechts oder des Rechts auf körperliche Unversehrtheit ihrer Kinder läßt sich nicht begründen.

Schlußbemerkung

In der „Kinderärztlichen Praxis" hat sich v. Voss zum Recht der Kinder auf Impfschutz geäußert [13] und das Grundrecht der elterlichen Sorge aus Art. 6 Abs. 2 GG gewürdigt. Ich weiß nicht, ob dieser mutige Schritt ärztliche Kollegen zu Anerkennung oder Kritik angeregt hat. Schutzimpfungen sind nicht nur eine individualmedizinische Maßnahme, sondern eben auch eine öffentliche Angelegenheit [14]. Diese doppelte Bedeutung führt dazu, daß all die, die sich mit diesem Thema intensiv auseinandersetzen, immer wieder an die Grenzen einer rein fachlichen (vornehmlich epidemiologischen) Betrachtungsweise stoßen. Bei der Durchführung von Schutzimpfungen haben Fragen der ärztlichen Haftung oder Aufklärung für Ärzte eine entscheidende Bedeutung [15].

Dieser Beitrag erhebt nicht den Anspruch, die rechtswissenschaftliche Problematik vollständig darzustellen. Die beiden Eingangsbeispiele zeigen aber, daß eine rein medizinische Betrachtungsweise der geschilderten Sachverhalte nicht ausreicht, um dem Öffentlichen Gesundheitsdienst eine sachgerechte Entscheidung zu ermöglichen. Er soll daher als Diskussionsbeitrag und als Hinweis verstanden werden, daß die Beschäftigung mit Grundrechten und Auslegung von für den ÖGD gängigen Rechtsquellen (BSeuchG) auch für Nicht-Juristen eine durchaus reizvolle Aufgabe sein und die Erörterung entsprechender Sachverhalte, z.B. mit dem zuständigen Rechtsamt, erleichtern kann.

Literatur

1. Deinhardt F, Weise H-J (1982) **Aktive Immunprophylaxe der Hepatitis B. 19. Sitzung der Ständigen Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes.** Bundesgesundhbl 25: 272–273
2. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) (1995) **Impfempfehlungen (Stand: Oktober 1994).** Bundesgesundhbl 38: 108–116 (112)
3. Schumacher W, Meyn E (1992) **Bundes-Seuchengesetz. 4. Aufl.** Deutscher Gemeindeverlag, Köln, Erl. zu § 6, S 23
4. Schumacher W, Meyn E, a.a.O. Erl. zu § 14, S 60
5. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) (1996) **Impfempfehlungen (Stand: Oktober 1995).** Bundesgesundhbl 39: 32–41
6. Kirschner W, Schwartländer B (1996) **Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.** Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden
7. Schumacher W, Meyn E, a.a.O. Erl. zu § 10, S 37
8. BVerfG E 88, S 203 ff (225)
9. BVerfG NJW 1998, S 2128–2131 (2129)
10. BVerfG E 4, 7 ff (16)
11. BVerfG E 4, 7 ff (15)
12. Maunz-Dürig **Grundgesetz-Kommentar. Stand März 1994.** Rdnr. 52 zu Art. 1 Abs. 1 (Loseblattsammlung) Beck'sche Verlagsbuchhandlung, München
13. von Voss H (1998) **Recht der Kinder auf Impfschutz.** Kinderärztliche Praxis, Sonderheft Impfen, S 6-8
14. Deutsch E (1998) **Aufklärung und Einwilligung vor Impfungen.** VersR 49: S 1053–1059 (1056)
15. Nassauer A, Maass G **Aufklärung vor Schutzimpfungen: Empfehlungen für die Praxis.** InfFo I/98, S 1–7

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 432–435 © Springer-Verlag 1999

H. Exner-Freisfeld · V. Miller · S. Stamm · S. Staszewski · W. Stille
Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Infektiologie, Zentrum der Inneren Medizin,
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Resistenzuntersuchungen im Therapiemanagement der HIV-Krankheit

Zur Diskussion um die Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)

Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Infektion wird mit Medikamenten durchgeführt, die die virusspezifischen Enzyme der Reversen Transkriptase oder Protease hemmen und dadurch den viralen Replikationszyklus unterbrechen. Das mögliche Versagen der antiretroviralen Medikamente beruht auf einer ungenügenden Hemmung der Virusreplikation. Gründe für ein Therapieversagen können patientenbezogen oder virusbedingt sein. Liegen patientenassoziierte Faktoren wie z.B. Adhärenz-Probleme vor, so kann unter Umständen durch gezielte Aufklärung oder Therapievereinfachung Abhilfe geschaffen werden. Auch bei optimalen Therapiestrategien kann es allerdings ein Versagen der Therapie geben, z.B. bei gestörten Stoffwechselabläufen. In Einzelfällen verläuft beispielsweise die intrazelluläre Phosphorylierung zu aktiven Metaboliten der Medikamente nur suboptimal. Ein virusbedingtes Therapieversagen kann trotz optimaler Adhärenz auf pharmakokinetische Faktoren, gastrointestinale Resorptionsstörungen oder Störungen der Eiweißbindung zurückzuführen sein. Erkennbar ist ein Therapieversagen durch das Wiederansteigen der Viruslast. Die Resistenzbildung von HI-Viren stellte von Anfang an ein großes Problem im Rahmen der HIV-Behandlung dar und hat in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Die virale Resistenz hat eine verminderte Hemmungskapazität der Medikamente gegenüber der im Patienten vorliegenden Viruspopulation zur Folge. Wenn sich auch nur wenige Viren vermehren können, kommt es zu zufälligen Veränderungen ihrer genetischen Struktur, d.h. zur Mutation. Diese Mutationen können dann bewirken, daß einzelne Viren unempfindlich, d.h. resistent gegen die Medikamente werden. Die Wirkung der Medikamente läßt dann nach, und die resistenten Viren können sich ungehindert vermehren. Neuere Befunde weisen darauf hin, daß beim virologischen Versagen einer Kombinationstherapie nicht notwendigerweise eine Resistenzbildung gegen alle beteiligten Kombinationspartner erfolgen muß.

Ein Therapieversagen in Folge einer Resistenzentwicklung erfordert die Umstellung der Therapie auf Kombinationen von Substanzen, gegen die die vorliegende Viruspopulation noch keine Resistenz entwickelt hat. Theoretisch könnte man eventuell auch mit einer Dosiserhöhung versuchen, eine maximale Aktivität gegenüber der bestehenden Viruspopulation zu erreichen, um damit bestehende Resistenzen zu unterdrücken. Aufgrund des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen und/oder aufgrund der Schwierigkeit, entsprechend hohe Plasma- oder Gewebespiegel zu erreichen ist eine derartige Intensivierung der Therapie aber meist nicht realisierbar. Voraussetzung für eine langfristige Verhinderung der Resistenzentwicklung ist nach heutigem Verständnis die maximale Hemmung der Virusreplikation. Sie sollte dafür unter der derzeitig empfindlichsten Nachweisgrenze von 20 Kopien pro ml Plasma liegen. Ohne Virusreplikation gibt es keine Resistenzentwicklung. Das Ansteigen der Viruslast unter einer bestehenden Therapie kann verschiedene Ursachen haben. So wird z.B. im Rahmen interkurrenter Infekte als Folge der Immunaktivierung eine (transiente) Zunahme der Virusreplikation beobachtet, die für sich genommen noch keine Indikation zum Therapiewechsel darstellt.

Dr. Helga Exner-Freisfeld
Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Infektiologie,
Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7,
D-60590 Frankfurt/Main

Resistenzuntersuchungen

Wird als Ursache für das Auftreten einer meßbaren und ansteigenden Viruslast eine Resistenzentwicklung vermutet, so ist die Durchführung einer Resistenzuntersuchung sinnvoll.

Die virale Resistenz ändert das Empfindlichkeitsverhalten gegenüber bestimmten Medikamentenkonzentrationen. Sie beruht in der Regel auf genotypischen Veränderungen im relevanten Genbereich. Verglichen mit den Enzymen „normaler" d.h. Wildtyp-Viren ist bei resistenten Viren eine andere Aminosäure an bestimmten Positionen der reversen Transkriptase beziehungsweise Protease vorhanden.

Diese resistenten Mutanten können, im Gegensatz zum Wildtyp, auch in Anwesenheit von antiretroviralen Substanzen ihre normale Funktion weiterhin uneingeschränkt ausüben und sich vermehren. Dadurch werden mutierte Viren gegenüber dem Wildtyp selektiert.

Es stehen heute zwei praktisch einsetzbare Möglichkeiten der Resistenzbestimmung zur Verfügung:

- Mit der **genotypischen Resistenztestung** werden Veränderungen der genetischen Struktur von HIV nachgewiesen. Die Interpretation der Befunde beruht darauf, daß ganz bestimmte Mutationen bekannt sind, die zu einem Wirkungsverlust von antiretroviralen Medikamenten führen. Ständig werden aber auch neue, bisher nicht bekannte resistenzrelevante Mutationen identifiziert. Ein besonderes Problem der genetischen Resistenzbestimmung liegt darin, daß Mutationen auch in Genabschnitten liegen können, die in der routinemäßigen Sequenzierung nicht erfaßt werden.
- Die **phänotypische Resistenztestung** (Antivirogramm) ist eine direkte Meßmethode. Hierbei wird untersucht, bei welcher Konzentration eines Medikamentes sich das Wachstum von HI-Viren im Laborversuch unterdrücken läßt. Im ursprünglichen Zustand, wenn HI-Viren nicht resistent sind, führen bekannte Konzentrationen eines Medikamentes zur kompletten Unterdrückung der Virusvermehrung. Bei Vorliegen von Resistenzen werden höhere Konzentrationen desselben Medikamentes benötigt, um den gleichen Wirkungsgrad zu erreichen. Da aber höhere Konzentrationen eines Medikamentes zu verstärkten Nebenwirkungen führen, kann man die Dosierungen nicht unbegrenzt steigern. Von signifikanter Resistenz spricht man, wenn die vierfach höhere Dosierung eines Medikamentes notwendig wäre, um eine Resistenz zu überwinden. In diesem Fall ist die antiretrovirale Potenz dieser Substanz unzureichend.

Bezüglich der Interpretation sowie der Vor- und Nachteile der beiden Möglichkeiten der Resistenztestung verweisen wir auf die ausführlichen Darstellungen im Sonderheft A/98 der Infektionsepidemiologischen Forschung vom Juli 1998.

Erfahrungen aus der Praxis

In der Praxis ist derzeit besonders die phänotypische Resistenzbestimmung für die Einschätzung der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente in Bezug auf die individuelle Viruspopulation eines Patienten von Bedeutung. Das Ergebnis dieser Untersuchung repräsentiert die praktische Konsequenz der genotypisch nachweisbaren Mutationen. Derartige phänotypische

„Leider ist die Messung genotypischer und phänotypischer Resistenzen schwierig, aufwendig und teuer."

Resistenzbestimmungen, die routinemäßig anwendbar sind, werden z.B. durch das Labor Virco in Belgien durchgeführt. Leider ist die Messung genotypischer und phänotypischer Resistenzen schwierig, aufwendig und teuer. Außerdem können bisher nur wenige Labors diese Tests durchführen. Die gesetzlichen Krankenkassen argumentieren, der Nutzen der Untersuchungen sei noch nicht eindeutig geklärt, weswegen ihre Kosten in der Regel nicht erstattet werden. Private Krankenversicherungen sind dagegen oft bereit, die Kosten zu übernehmen.

Gesetzliche Voraussetzungen

Bislang gibt es keine gesetzlichen Vorschriften, nach denen in der ambulanten Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten die Kosten für eine Resistenzbestimmung von der GKV übernommen werden müssen, denn diese ist noch nicht in den allgemeinen Teil des GKV-Leistungskatalogs aufgenommen worden. Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen der kassenärztlichen Bundesvereinigung in Köln kann aber Leistungen im Sinne der Einführung **N**euer **U**ntersuchungs- und **B**ehandlungsmethoden NUB (§ 92 SGB V Richtlinien der Bundesausschüsse) in das GKV-Spektrum aufnehmen. Neu entwickelte Untersuchungsmethoden müssen aber erst als Standard gelten und wissenschaftlich belegt sein, um in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden zu können. Außerdem ist für jede Leistungsübernahme die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der entsprechenden Maßnahme darzulegen. Für die quantitative Virus-PCR-Bestimmung ist eine Zulassung mittlerweile erfolgt. Diese ambulante Leistung steht jedoch noch nicht in der EBM-Gebührenordnung. Offiziell wurde die Virusquantifizierung zum 1.4.1999 in den GKV-Leistungskatalog aufgenommen. Davor war die HIV-PCR eine außervertragliche Leistung der Krankenkassen, die eine Notwendigkeitsbescheinigung seitens des Arztes voraussetzte. Seitens der Krankenkassen wurden dann aber nur einmal pro Quartal die Kosten dieser Bestimmung mit 200.- DM anteilsmäßig übernommen.

Gegenwärtige Situation

1. Die Resistenzbestimmung ist wie oben dargelegt derzeit noch keine ambulante GKV-Leistung, sie gilt als außervertragliche Leistung.
2. Als außervertragliche Leistung kann sie somit nicht über EBM abgerechnet werden.
3. Ein Antrag der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nach § 135 SGB V (Qualitätssicherung der kassenärztlichen Versorgung im Sinne der Sicherung der Qualität der Leistungser-

bringung) liegt den Bundesausschüssen der Ärzte und Krankenkassen noch nicht vor. Deshalb konnten diese noch keine entsprechenden Empfehlungen nach den Richtlinien des § 92 SGB V herausgeben.

Nach diesen Empfehlungen muß der diagnostische und therapeutische Nutzen der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gegeben sein. Ferner müssen die ausführenden Ärzte die notwendige Qualifikation und nötige apparative Ausstattung haben und es muß die ärztliche Behandlung ausreichend dokumentiert sein.

Einige Krankenkassen tragen trotz des bestehenden Graubereiches im Einzelfall die Kosten für eine Resistenzbestimmung. Auf jeden Fall muß für die Übernahme der Kosten für eine Resistenzbestimmung durch die Krankenkassen eine medizinische Indikation bestehen und der Stand der medizinischen Kenntnisse nachgewiesen sein. Die Tatsache, daß oft erst durch eine Resistenzbestimmung über eine erfolgversprechende weitere Therapie entschieden werden kann, ist bislang für die Träger der gesetzlichen Krankenkassen noch keine ausreichende Voraussetzung dafür, diese Kosten auch zu übernehmen, bzw. die Resistenzbestimmung in ihren Leistungskatalog aufzunehmen.

„Obwohl oft erst durch eine Resistenzbestimmung über die weitere Therapie entschieden werden kann, ist dies für die Träger der gesetzlichen Krankenkassen keine ausreichende Voraussetzung, die Kosten zu übernehmen."

Somit bleibt die Bezahlung der Kosten einer Resistenzbestimmung eine Kulanzentscheidung der Krankenkassen. Unabhängig davon ist die Resistenzbestimmung der HI-Viren im universitären Bereich bereits teilweise eingeführt.

Gesetzliche Vorgaben zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung

In der gesetzlichen Krankenversicherung § 135 Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V) wird die Qualitätssicherung der kassenärztlichen und kassenzahnärztlichen Versorgung dargelegt. Hiernach dürfen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) in der vertragsärztlichen und vertragszahnärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn die Bundesausschüsse der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), einer Kassenärztlichen Vereinigung, oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in ihren Richtlinien (§ 92 SGB V) der Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zugestimmt haben.

Die Empfehlungen zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung setzen nach § 135 SGB V „Qualitätssicherung der kassenärztlichen und kassenzahnärztlichen Versorgung",

1. „die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode",
2. „die notwendige Qualifikation der Ärzte, sowie die apparativen Anforderungen um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern", und
3. „die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung"

voraus.

Die Bundesausschüsse überprüfen die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen außerdem daraufhin, ob sie den Kriterien der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit entsprechen. Die Bundesausschüsse können aber auch Leistungen benennen, die den oben genannten Kriterien nicht in vollem Umfang entsprechen. Notwendige Erfahrung und Qualifikation, sowie besondere Praxisausstattung zur Ausführung neuer Methoden werden vorausgesetzt, damit die Partner der Bundesmantelverträge Voraussetzungen für die Ausführung und Abrechnung dieser Leistungen vereinbaren können. Nur Ärzte, die die Qualifikation erfüllen, dürfen die Leistungen abrechnen. Die KBV bestimmt durch Richtlinien Verfahren und Maßnahmen zur Qualitätssicherung in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung.

Aktuelle Problematik

Der medizinische und wissenschaftliche Nutzen der Resistenzbestimmung ist derzeit noch nicht belegt. Studien hierzu werden gegenwärtig durchgeführt, sind aber noch nicht abgeschlossen.

Die KBV hat Bedenken diese Methode einzuführen, da sie die hohen Kosten einer Resistenzbestimmung fürchtet. In unserem Gesundheitssystem sind die finanziellen Mittel heute mehr denn je begrenzt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Kenntnis der Resistenzlage der Viruspopulation eines Patienten eine auf ihn abgestimmte optimale Therapie ermöglicht. Die daraus resultierende Vermeidung der Verordnung unwirksamer Medikamente vermindert das Risiko von Nebenwirkungen, denen kein Nutzen gegenübersteht und deren Behandlung unter Umständen weitere Folgekosten mit sich bringt, und erlaubt eine optimale Ausnutzung des begrenzten Medikamentenarsenals.

„Wenn in Unkenntnis vorliegender Resistenzen möglicherweise nicht oder nicht ausreichend wirksame Medikamentenkombinationen eingenommen werden, kann dies gegenüber noch wirksamen Substanzen zur weiteren Resistenzbildung und damit zum Verlust wertvoller verbleibender Therapieoptionen führen."

Natürlich kann die Unwirksamkeit einer Therapie schließlich auch durch ausbleibende oder nur vorübergehende Viruslastsenkung festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt kann aber die weitere Resistenzentwicklung gegen zuvor noch wirksame Elemente einer Kombinationstherapie bereits erfolgt sein.

Damit die Krankenkassen den Kostenaufwand für die Resistenzbestimmung richtig einschätzen können, wäre

es für sie wichtig, die Größenordnung der möglicherweise anfallenden Untersuchungen zu kennen. Die Kosten pro Bestimmung liegen für einen phänotypischen Resistenztest derzeit noch bei über 1600.- DM, genotypische Resistenztests sind etwas günstiger. Für die Krankenkassen wäre sicherlich aufschlußreich, für wie viele der heute HIV-Infizierten, bzw. AIDS-Kranken die hohen Kosten der Resistenzbestimmung relevant werden könnten. Angaben darüber, wie oft Resistenzbestimmungen pro Patient sinnvoll und notwendig wären, liegen derzeit noch nicht vor und würden natürlich auch, je nach Therapieverlauf, großen intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die Formulierung von sinnvollen Indikationen für eine Resistenztestung im Rahmen von Konsensusempfehlungen zur antiretroviralen Therapie wäre hier vermutlich hilfreich.

Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die klinische Bedeutung der Resistenzentwicklung und die Rolle der Resistenzuntersuchung für das Therapiemanagement nicht unterschätzt werden sollten. Die heutige Auseinandersetzung über die Kostenübernahme für die virale Resistenzbestimmung durch die Krankenkassen entspricht der Kostendiskussion über die Viruslastbestimmung von 1996. Wie bei allen neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden müssen entsprechend auch für das Antivirogramm die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt sein. Ein solcher langwieriger Prozeß ist unserem Sozialversicherungssystem immanent. Es ist aber zu hoffen, daß es schneller als bei der Viruslastbestimmung zu einer zufriedenstellenden Lösung für die Kostenübernahme der Resistenzbestimmung bei HIV und AIDS seitens der GKV kommen wird.

Literatur

1. Miller V, Staszeweski S (1998) **Grundlagen und klinische Bedeutung der Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie.** In: L'age-Stehr J, Helm EB (Hrsg) AIDS und die Vorstadien. Loseblatt Sammlung, Bd 2, IV.5, Stand September 1998, S 1–25. Springer, Berlin, Heidelberg New York
2. Miller V (1998) **Resistenzentwicklung unter antiretroviralen Therapien bei HIV-1 infizierten Patienten: klinische Bedeutung.** InfFo A/98 Sonderheft RKI, Juli 1998, S 21–26
3. Dalichau G, Grüner H (1998) **Gesetzliche Krankenversicherung Sozialgesetzbuch fünftes Buch (SGB V).** Band I und II Loseblattwerk, Stand Oktober 1998. Schulz, Starnberg
4. Dalichau G, Grüner H (1998) **Gesundheitsstrukturgesetz. Kommentar zur Weiterentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung.** Band I und II Loseblattwerk, Stand 1. September 1998. Schulz, Starnberg

Buchbesprechung

Boissereé/Oels/Hansmann
Immissionsschutzrecht

31. Erg., 298 S.; Grundwerk mit 31 Ergänzungen, 2588 S., Siegburg: Reckinger & Co., DM 153,- (ink. DM 21,- für 2 Plastikordner)

Die neue Lieferung vom Januar 1999 des langjährig bewährten Werkes bringt neue und geänderte immissionsschutzrechtliche Bestimmungen in der Bundesrepublik Deutschland und in Nordrhein-Westfalen. Im Bundesbereich wird zunächst das Bundes-Immissionsschutzgesetz (BImSchG) in der letzten Änderung vom 19.10.1998 (19 geänderte §§) kommentiert (27 Seiten). Es folgen Änderungen von umweltrechtlichen Bestimmungen im Strafgesetzbuch, der 1. (Kleinfeuerungsanlagen), 4. (genehmigungsbedürftige Anlagen) und 12. (Störfälle) Verordnung zum BImSchG und die neuen BImSchV 20 (Emissionsbegrenzungen beim Umfüllen und Lagern von Otto-Kraftstoffen vom 27.5.1998; 14 Seiten) und 28 (Emissionsgrenzwerte für Verbrennungsmotoren vom 11.11.1998 – eine Umsetzung einer EU-Richtlinie, welche die zulässigen Grenzwerte enthält). Weitere bundesrechtliche Bestimmungen sind eine Änderung der Straßenverkehrs-Zulassungs-Ordnung und insbesondere die neue Technische Anleitung zum Schutz gegen Lärm (6. BimSchVwV vom 26.8.1998; 36 Seiten). Für Nordrhein-Westfalen werden dargestellt: die allgemeine Verwaltungsgebührenordnung; Überwachung der Emissionen und Immissionen gemäß BImSchG (insbesondere die bekanntgegebenen Meßstellen; 18 Seiten); Anforderungen an das olfaktometrische Meßverfahren zur Ermittlung von Geruchsemissionen sowie Auslegungshinweise zur Geruchsimmission-Richtlinie (14 Seiten); Hinweise zur Durchführung der 28. BImSchV (Verordnung über elektromagnetische Felder; 32 Seiten); neuer „Abstandserlaß", der Abstände zwischen Industrie- bzw. Gewerbegebieten und Wohngebieten im Rahmen der Bauleitplanung und sonstige für den Immissionsschutz bedeutsame Abstände regelt (Abstände von 100 bis 1500 m für 212 Anlagearten werden angegeben; 46 Seiten). Den Abschluß bilden Hinweise zur Umsetzung der EU-Umweltinformationsrichtlinie.

E. Lahmann (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 436–445 © Springer-Verlag 1999

U. Marcus • Robert Koch-Institut, Berlin

6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago

Teil I

Mehr als 3000 HIV-Expererten aus Praxis und Forschung kamen vom 31. Januar bis 4. Februar 1999 zur 6. Retroviruskonferenz in Chicago zusammen. Die Tagung konzentriert sich in erster Linie auf Fragen der HIV-Grundlagenforschung und Therapieentwicklung, sie gilt neben der Internationalen AIDS-Konferenz als bedeutendste internationale, wissenschaftliche Konferenz zu HIV und AIDS. Die wichtigsten Ergebnisse der Konferenz wurden für Sie zusammengefaßt: Teil I des Berichtes informiert vor allem über epidemiologische und Präventionsaspekte sowie über den Stand der Impfdiskussion. Teil II (folgt in Heft 6/99) berichtet über Therapie und Immunrekonstitution.

Die dargestellten Ergebnisse diverser Therapiestudien erlauben einen besseren Vergleich unterschiedlicher Behandlungsstrategien bei Beginn und Wechsel antiretroviraler Therapieregime. Sie deuten darauf hin, daß Resistenzbestimmungen und Medikamentenspiegel-Monitoring eine sinnvolle Rolle bei der Optimierung der Therapie spielen könnten. Neue Daten zu Wechsel- und Nebenwirkungen bzw. zum Nebenwirkungsmanagement ermöglichen eine rationalere Therapieplanung, die sowohl Aspekte der Therapieeffizienz als auch der Lebensqualität berücksichtigt. Die spannendste Entwicklung stellt jedoch die Diskussion um Möglichkeiten und Chancen einer Rekonstitution auch der HIV-spezifischen Immunkompetenz mittels antiretroviraler und immunmodulierender Therapien dar, welche die Hoffnung auf eine Viruseradikation ablöst. Ziel einer solchen Rekonstitution wäre eine langfristige Kontrolle des Immunsystems über die HIV-Infektion ohne Gefahr einer Krankheitsentwicklung, wie sie bei der natürlich vorkommenden SIV-Infektion bei Primaten und eventuell auch bei einer kleinen Zahl von sog. Langzeitinfizierten ohne Krankheitsprogression (LTNP) erfolgt.

Die 6. Retroviruskonferenz begann mit einem Blick zurück in die Vergangenheit, genauer gesagt auf die Herkunft des HI-Virus. Nachdem die Entwicklung des zweiten AIDS-Virus HIV-2 bereits vor Jahren schlüssig auf einen wiederholten Spezieswechsel von SIV's von in Westafrika lebenden Halsband-Mangaben auf den Menschen zurückgeführt werden konnte, scheint nunmehr auch die Herkunft von HIV-1 geklärt. Die lang gehegte Vermutung, HIV-1 sei von Schimpansen auf den Menschen übergegangen, wird durch neuere Untersuchungen bestätigt, die letzte noch fehlenden Mosaiksteinchen zur Komplettierung des Bildes beisteuern [1]. Zwar waren die aus Schimpansen isolierten SIVs die dem HIV-1 am nächsten verwandten Immundefizienzviren, aber sie waren genetisch so weit von den HIV-1-Subtypen der M und O-Gruppe entfernt, daß sie als direkte Vorfahren schwerlich in Frage kamen. Daher war als alternative Herkunftstherorie bislang nicht auszuschließen, daß ein weiteres und bisher unbekanntes Affen-Immundefizienzvirus entweder direkt oder auf dem Umweg über Schimpansen (die kleinere Affenarten jagen und fressen) der Vorfahre von HIV-1 ist. Untersuchungen von Gewebe einer 1985 verstorbenen Schimpansin mit positivem HIV-Antiköperstatus sowie ein serologisches Screening bei in freier Wildbahn gefangenen Schimpansen in Westafrika.

Die These, daß die HIV-Infektion eine von Affen auf den Menschen übertragene Zoonose ist, stützt sich auf folgende Argumentationslinien:

Foto 1 ▲**Eine parallel zur Retroviruskonferenz laufende Ausstellung im Kunstmuseum von Chicago (Masterpieces from Central Africa) paßte dem Titel nach gut zum Eröffnungsvortrag über die Herkunft von HIV-1...**

- Ähnlichkeit in der Genomanordnung zwischen SIVs und HIVs
- Stammesgeschichtliche Verwandtschaft zwischen den beiden Virusfamilien
- Prävalenz von SIVs in natürlichen Wirtsspezies
- Geographische Überschneidung der Verbreitungsgebiete
- Plausible Übertragungsmöglichkeiten.

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

Mit diesen Argumentationslinien läßt sich die Herkunft des HIV-2 von SIV_{SM}, einem bei in Westafrika verbreiteten Halsband-Mangaben vorkommenden SIV, belegen.

Angreifbarer war in dieser Hinsicht die Theorie, daß HIV-1 vom Schimpansen stammen müsse. Zwar sind die Schimpansen-SIVs dem HIV-1 nahe verwandt, es gibt jedoch bislang nur wenige, untereinander relativ weit auseinanderliegende SIV-Isolate von Schimpansen.

Zu den neuen Erkenntnissen bezüglich der Herkunft von HIV-1 zählen:

- Entdeckung von HIV-1-Subtyp N, welcher näher als alle anderen bekannten HIV-1-Subtypen mit Schimpansen-SIVs verwandt ist
- Isolation eines weiteren SIV aus eingefrorenen Proben einer in einem amerikanischen Primatenzentrum 1985 verstorbenen Schimpansin [2]. Diese war Anfang der sechziger Jahre als Kind in einem unbekannten afrikanischen Land gefangen und nach Amerika gebracht worden. Sie war niemals für HIV-Forschung verwendet worden und hatte nach 1969 kein vom Menschen stammendes Material erhalten, welches HIV-Viren hätte enthalten können. 1985 waren bei einem Screening HIV-Antikörper bei ihr entdeckt worden. Die Schimpansin starb an Schwangerschafts- bzw. Entbindungskomplikationen, die mit der Lentivirusinfektion nicht in Zusammenhang standen. Das bei ihr isolierte SIV weist Verwandtschaftsbeziehungen zu Schimpansen-SIVs von zwei in Gabun gefangenen Schimpansen auf.
- Untersuchungen der Schimpansensubspezies der bisher bekannten SIV-Träger ergaben, daß das am meisten divergente SIV-Isolat von einem Schimpansen der Subspezies „Schweinfurthii" stammt, während die übrigen, näher verwandten Isolate alle aus Tieren der Subspezies „Troglodytes" isoliert wurden. Das Verbreitungsgebiet der Troglodytes-Schimpansen umfaßt das westliche Zentralafrika (Kamerun, Äquatorial Guinea, Gabun, Zentralafrikan. Republik, Volksrepublik Kongo und Kongo (Zaire) mithin die Region, in der die größte HIV-1-Subtypenvariabilität gefunden wird und aus der das erste nachweisbar HIV-positive menschliche Serum (aus dem Jahre 1959) stammt.
- Screening-Untersuchungen bei wildlebenden Schimpansen zeigen eine nicht unbeträchtliche SIV-Prävalenz. Im Unterschied dazu wird bei Schimpansen, die in Gefangenschaft und in Primatenzentren leben, bis auf Einzelfälle wie den oben beschriebenen, SIV nicht gefunden. Dies hängt damit zusammen, daß diese Schimpansen entweder schon in Gefangenschaft geboren und aufgezogen worden oder als Kinder in Gefangenschaft geraten sind. Falls SIV bei wildlebenden Schimpansen vorwiegend sexuell übertragen wird, müßte man aber zur Bestimmung der Virusprävalenz erwachsene Tiere untersuchen.

Die SIV-Variabilität zwischen verschiedenen Schimpansenspezies spricht für eine lange gemeinsame Evolution, d.h. das Virus kommt bei Schimpansen vermutlich bereits seit zehntausenden bis hunderttausenden von Jahren vor. Damit in Übereinstimmung steht die Beobachtung, daß nach gegenwärtiger Erkenntnis die SIV-Infektion für den Chimpansen nicht pathogen ist.

Virusübertragungen von Schimpansen auf den Menschen dürften im Laufe der Geschichte bereits wiederholt vorgekommen sein, da Schimpansen u.a. gejagt, geschlachtet und gegessen werden. In der Regel endeten solche Übertragungen früher wohl in epidemiologischen Sackgassen. Erst die Verbesserung der Verkehrswege, die zunehmende Erschließung des Urwalds durch den Menschen und die Zunahme der z. T. kommerziell betriebenen Jagd auf Schimpansen dürfte den Weg für eine HIV-Epidemie beim Menschen geebnet haben.

Diagnostik, natürlicher Verlauf, Therapie und Prophylaxe der Primärinfektion mit HIV

Vor allem seit von einigen Wissenschaftlern das Konzept „Hit hard and hit early" propagiert wird, wird vermehrt versucht, HIV-Infektionen noch früher, möglichst bereits im Stadium der ersten massiven Virusreplikation zu diagnostizieren und einer Behandlung zuzuführen. Da zu einem so frühen Zeitpunkt die Antikörperproduktion erst in Gang kommt, fallen ELISA- und/oder Western-Blot-Untersuchungen z.T. noch negativ oder fraglich aus. Im Rahmen einer Post-Expositionsprophylaxe-Studie in San Francisco wurde daher die Möglichkeit untersucht, einen quantitativen Virusgenomnachweis (HIV-PCR) für ei-

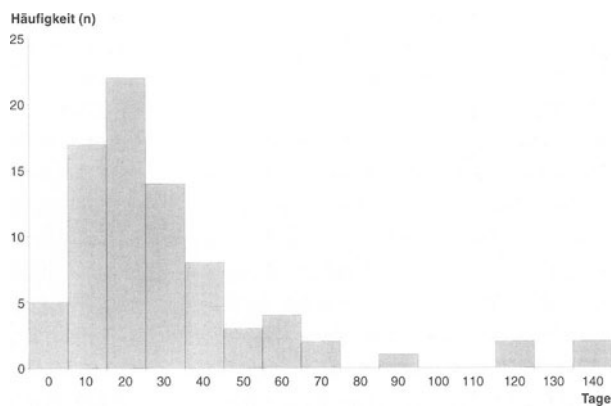


Abb. 1 ▲**Verteilung des Beginns der Symptomatik einer akuten retroviralen Infektion in Tagen nach dem vermutlichen Infektionsereignis bei einem Kollektiv von 80 frisch infizierten Patienten [nach Abstr. 573]**

ne möglichst frühzeitige Diagnostik einzusetzen [Abstr. 179]. Es zeigt sich, daß unter diesen Umständen (Screening von HIV-Ak-negativen HIV-exponierten Personen) mit einer nicht ganz unerheblichen Rate falsch positiver Ergebnisse zu rechnen ist (in einer Größenordnung von ca. 2%). Die falsch positiven Resultate sind z.T. bei wiederholter Testung derselben Probe reproduzierbar. Die gemessenen Viruskonzentrationen sind in der Regel niedrig, d.h. unterhalb von 10 000 Kopien/ml. Aufgrund dieser Beobachtung und der Erfahrung, daß die Mitteilung solcher Befunde an die exponierten Personen zu erheblichen psychischen Belastungen führt, empfehlen die Wissenschaftler aus San Francisco, einen quantitativen HIV-Genomnachweis nicht bei symptomlosen HIV-exponierten Personen zum Screening einzusetzen, da aufgrund der relativ niedrigen Übertragungswahrscheinlichkeiten ein positives Screening-Ergebnis in einer solchen Population in der Mehrheit der Fälle falsch positiv wäre. Auch von anderen Autoren werden derartige niedrig-falsch-positive Befunde berichtet [3].

Dabei ist durchaus nicht ganz auszuschließen, daß ein Teil dieser „falsch positiven" Befunde eigentlich gar nicht „falsch" positiv ist. In Chicago wurde ein Untersuchung vorgestellt, in der erstmals beim Menschen von der Existenz einer latenten, seronegativen „HIV-Infektion" berichtet wird ([Abstr. 8] siehe auch Bgesbl.Ges.FS 3/99). In Affenmodellen ist eine solcher Zustand wiederholt beschrieben worden. Dabei kommt es zu einer transienten, schwach ausgeprägten Virämie nach einer Exposition, die jedoch nicht zur Serokonversion führt. Die Virusreplikation sistiert nach kurzer Zeit spontan und es finden sich im lymphatischen Gewebe latent virusinfizierte Zellen, eine Virusreplikation findet aber, wenn überhaupt, nur noch in minimalem Umfang statt und Infektiosität ist im Blut nicht nachweisbar. Mit Sicherheit gibt es aber auch wirklich „falsch positive" Befunde, da z.T. auch Ausgangsuntersuchungen bei exponierten Personen unmittelbar (wenige Stunden) nach einer Exposition schon positiv ausfallen können.

Im Affenmodell kann sich in seltenen Fällen eine „latente" seronegative Infektion spontan reaktivieren und dann zur Serokonversion und einer persistierenden produktiven Infektion führen. Ein ähnliches Phänomen könnte beim Menschen in den wenigen Fällen vorliegen, in denen zwischen Exposition und Serokonversion relativ lange Zeiträume liegen (>3 Monate). Eine französische Untersuchung ging der Frage nach, wie lang die „Window-Periode" nach einer HIV-Exposition sein kann. Dafür wurden 80 im Rahmen der Serokonversion diagnostizierte HIV-Infizierte nach dem vermutlichen Infektionsereignis und -zeitpunkt befragt. 95% der Befragten konnten ein wahrscheinliches Infektionsereignis innerhalb der vorangehenden drei Monate angeben mit dem Auftreten einer akuten klinischen Symptomatik im Mittel drei Wochen nach der Infektion, in vier Fällen wurden aber wahrscheinliche Infektionsereignisse angegeben, die vier bis fünf Monate zurücklagen (Abb. 1) [Abstr. 573].

Im Zusammenhang mit medikamentösen Postexpositionsprophylaxen (PEP) nach HIV-Exposition und frühzeitigem Behandlungsbeginn bereits in der Phase einer Primärinfektion sind noch folgende Beobachtungen und Berichte von Interesse:

- In einem Fall kam es nach einer beruflichen Exposition (Nadelstichverletzung) trotz rascher Einleitung (innerhalb einer Stunde) einer PEP mit vier Medikamenten (ZDV, ddI, 3TC, IDV), die sechs Wochen lang eingenommen wurden, zu einer HIV-Infektion. Die Infektionsquelle war ein zum Zeitpunkt des Unfalls mit ZDV+3TC behandelter HIV-positiver Drogengebraucher, welcher gleichzeitig mit HCV infiziert ist. Die HCV-Infektion wurde ebenfalls übertragen. Ein akutes retrovirales Syndrom trat bei der beruflich exponierten Person vier Wochen nach Ende der sechswöchigen Prophylaxe auf. Möglicherweise hängt das Versagen der PEP in diesem Fall mit bereits vorliegenden Resistenzen gegen ZDV und 3TC und/oder der gleichzeitigen HCV-Übertragung zusammen. Auch eine Kombinations-PEP bietet also keine Gewähr für die Verhinderung einer HIV-Übertragung [Abstr. 210].
- Die meisten PEP-Regime bestehen entweder aus 2 NRTIs oder 2 NRTIs und 1 PI. Nach den italienischen Erfahrungen berichten unter Zweifachtherapie knapp 40% der Behandelten über Nebenwirkungen, die bei ca. 10% zum vorzeitigen Prophylaxeabbruch Anlaß geben. Unter Tripeltherapie sind es 57% der Behandelten, die über Nebenwirkungen berichten, welche bei 22% zum Abbruch der Prophylaxe führen. Zahlenmäßig ganz im Vordergrund stehen gastrointestinale Beschwerden, in einem Fall wird aber unter einer nichtberuflichen PEP mit einer Tripeltherapie die Manifestation einer Lipodystrophie beschrieben.
- Selbst bei hochmotivierten und intensiv betreuten Patienten, die eine HAART im Rahmen der Primärinfektion beginnen, ist die Abbruchrate erheblich. Etwa 50% der am Aaron-Diamond-Institut in New York im Rahmen entsprechender Studien behandelten Patienten nehmen nach mehr als 24 Monaten ihre Medikamente immer noch [Abstr. 636]. Nach den bisherigen Erfahrungen stellt sich auch die Frage, ob eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation bei diesen Personen tatsächlich das anstrebenswerte Ziel darstellt: Probanden, bei denen es nicht zu einer durchgehenden dauerhaften Unterdrückung der Virusreplikation kam, sondern bei denen es kurze intermittierende Phasen von Virusvermehrung gab, entwickelten eine ausgeprägtere zelluläre Immunantwort gegen HIV als Probanden mit vollständiger Virussuppression.

HIV-Subtypen

Eine seit Jahren geführte Diskussion dreht sich um die Frage, ob es zwischen verschiedenen HIV-1-Subtypen Unterschiede bezüglich ihrer Infektiosität und/oder Pathogenität gibt. Bereits auf der internationalen AIDS-Konferenz von Genf/1998 wurden Beobachtungen einer Serokonverterstudie bei senegale-

sischen Prostituierten präsentiert, die nun auch publiziert vorliegen [4]. In dieser Studie wird u.a. der Krankheitsverlauf bei verschiedenen Subtypen verglichen. Überblickt werden 53 Verläufe, davon 37 mit Subtyp A, jeweils fünf mit Subtyp C und D und sechs mit Subtyp G. Verglichen mit Subtyp A ermitteln die Autoren ein etwa achtfach höheres Erkrankungsrisiko für die Subtypen C und D (mit allerdings sehr breiten Konfidenzintervallen zwischen 1,22 und 57,80). Angesichts der niedrigen Fallzahlen müssen solche Schlußfolgerungen mit großer Vorsicht behandelt werden.

Größere Aussagefähigkeit haben hier sicherlich Studien, die den Krankheitsverlauf bei Subtyp B- und Subtyp-E-infizierten thailändischen Drogengebrauchern analysieren. In dieser Population, in der sich die beiden genannten HIV-1-Subtypen derzeit parallel ausbreiten, zeigen sich bisher keine Hinweise auf deutliche Pathogenitätsunterschiede zwischen B und E [Abstr. 711]. Interessanterweise werden aber im Rahmen der Primärinfektion im Durchschnitt innerhalb der ersten Monate bei Subtyp E-Infektion etwa doppelt so hohe Virustiter gemessen wie bei Subtyp B. Nach einem Jahr haben sich die Unterschiede aber eingeebnet. Höhere Plasma-Virustiter sind zwar noch kein Beweis für eine höhere Infektiosität, aber ein Hinweis, dem weiter nachgegangen werden sollte [Abstr. 275]. Ausgeprägte interindividuelle Unterschiede in der Viruslast gibt es aber auch ohne Subtypendifferenzen innerhalb des ersten Jahres nach einer Infektion. Erst etwa nach einem Jahr gibt das dann erreichte Level der Virusreplikation eine prognostisch relevante Information [5, Abstr. 273].

Entwicklung der HIV-Epidemie in den USA

Einen Einblick in die ungleiche geographische, soziale und ethnische Betroffenheit von der HIV/AIDS-Epidemie vermitteln die HIV-Inzidenzdaten bei US-amerikanischen Blutspendern. Ebenso wie in Westeuropa werden Drogengebraucher und homosexuelle Männer in den USA dazu aufgefordert, kein Blut zu spenden. Die Seroinzidenzen bei Mehrfachspendern spiegeln daher HIV-Neuinfektionen wider in einer Population, in der Personen mit offensichtlichen Infektionsrisiken bereits ausgesiebt wurden. Der landesweite Durchschnitt der HIV-Inzidenrate bei Mehrfachspendern lag in den Jahren 1993–1996 bei 9,6/100 000 Personenjahren. Zwei- bis dreimal höhere Inzidenzraten als in den anderen Altersgruppen werden bei den 25–44jährigen registriert und bei männlichen Spendern ist die Inzidenz doppelt so hoch wie bei weiblichen. Erhebliche Unterschiede gibt es in den verschiedenen geographischen Regionen: an der US-Westküste und im Nordosten liegen die Seroinzidenzraten bei 1/100 000 Personenjahren, im Südosten bei 25/100 000. Ein Nord-Südgefälle, wie es in Westeuropa beobachtet wird, gibt es offenbar auch in den USA. Noch auffälliger sind aber die Differenzen, wenn nach der ethnischen Herkunft der Blutspende differenziert wird: bei Afro-Amerikanern liegt die Inzidenzrate bei 51/100 000 Personenjahren, bei Weißen nur bei 1/100 000 [Abstr. 272]. Bemerkenswert ist, daß in den Regionen und Bevölkerungsgruppen, in denen erhöhte HIV-Inzidenzraten zu beobachten sind, auch andere Geschlechtskrankheiten in ähnlichem Ausmaß stärker verbreitet sind.

Anlaß zur Sorge gibt in diesem Zusammenhang ein Anstieg der rektalen Gonorrhoe bei homosexuellen Männern in San Francisco seit 1994 auf fast das Doppelte [6]. Das Auftreten einer rektalen Gonorrhoe ist ein sicheres Indiz für vorangegangenen ungeschützten Analverkehr. Zeitgleich mit dem Anstieg der rektalen Gonorrhoe-Fälle zeigen Befragungen einen Rückgang des konsequenten Kondomgebrauchs und eine Zunahme von ungeschütztem Analverkehr. Ebenfalls beunruhigend ist, daß bei jungen, 15–22jährigen Homosexuellen aus New York, die erst in den vergangenen Jahren sexuell aktiv geworden sind, bereits 13% mit HIV infiziert sind [Abstr. 473, 474]. Die Hoffnung, der verbreitete Einsatz der neuen Kombinationstherapien könnte auch zu einem Rückgang der Neuinfektionen führen, hat sich in den USA bislang nicht realisiert [Abstr. S30]. Bei der Anzahl der neudiagnostizierten HIV-Infektionen deutet nichts auf einen Rückgang hin. Dafür kommen mehrere Gründe in Frage:

- Ein großer Teil der Neuinfektionen durfte auf ungeschützte Kontakte mit relativ frischinfizierten Personen zurückzuführen sein, deren Infektion noch gar nicht diagnostiziert wurde und die daher auch nicht behandelt werden.
- Eine mäßige Verminderung der Infektiosität antiretroviral behandelter Personen könnte durch eine Zunahme von Risikoverhalten wieder konterkariert werden.
- Womöglich ist die Abnahme der Infektiosität genitaler Sekrete unter ART geringer, als durch den Therapie-bedingten Rückgang der Plasma-Viruslast suggeriert wird.

Die Tatsache, daß bei ca. 5–10% der Neuinfektionen Virusvarianten gefunden werden, die einzelne oder mehrere Medikamenten-induzierte Resistenzmutationen aufweisen, spricht dafür, daß zumindest ein Teil der HIV-Neuinfektionen durch Kontakte mit bereits als HIV-positiv diagnostizierten und ärztlich behandelten Personen erworben wird [Abstr. 217, 218, 125, 277, LB9]. Da nach derzeitigem Kenntnisstand resistente Virusvarianten eher und häufiger im Plasma als in Genitalsekreten nachweisbar sind, resistente Mutanten z.T. weniger effektiv übertragen werden als Wildtyp-Viren und Resistenzen z.T. im neuen Wirt in Abwesenheit eines medikamentösen Selektionsdruckes spontan revertieren, ist der Anteil der Neuinfektionen, der auf ungeschützten Verkehr mit bekannt HIV-Positiven zurückgeht, wahrscheinlich höher als 10%.

Es gibt also keinen Anlaß, angesichts verbesserter Therapiemöglichkeiten die HIV-Primärprävention zu vernachlässigen – im Gegenteil, angesichts der Gefahr, daß resistente und multiresistente Viren übertragen werden könnten, muß insbesondere auch bei antiretroviral Therapierten dem Eindruck entgegengewirkt werden, das HIV-Übertragungsrisiko unter Therapie sei vernachlässigbar. Allerdings sind die bisher vorliegenden Untersuchungen zur Häufigkeit der Übertragung von Resistenzmutanten noch wenig repräsentativ und interpre-

tationsbedürftig. Die meisten Studien suchen nach genotypischen Resistenzmutationen und machen keine Aussagen über das Ausmaß der phänotypischen Resistenz. Vor allem bei den sog. sekundären PI-Resistenzmutationen kann dies zu Fehlinterpretationen führen. Viele dieser sog. sekundären PI-Resistenzmutationen kommen als genetische Polymorphismen auch bei nicht PI-erfahrenen Viren vor, es handelt sich also häufig nicht um behandlungsinduzierte Mutationen. Auffällig war in einer der Untersuchungen eine relativ hohe Rate von NNRTI-Resistenzmutationen mit einer Clusterung im kalifornischen San Diego [Abstr. LB10]. Es wurde die Vermutung geäußert, daß dies mit mehreren Delavirdin-Monotherapie-Studien zusammenhängen könnte, die in San Diego im Verlauf der letzten Jahre durchgeführt wurden. Monotherapien mit NNRTI führen besonders schnell zur Resistenzbildung.

Weitgehend unklar sind noch die klinischen Konsequenzen einer Übertragung resistenter Virusvarianten. Bei einigen „Fitneß-mindernden" Resistenzmutationen kann es zur Reversion zum Wild-Genotyp kommen. Inwiefern der resistente Genotyp „archiviert" wird, und damit den klinischen Nutzen einer Behandlung mit entsprechenden Medikamenten vermindert, bleibt zu klären.

Mutter-Kind-Übertragung

Auf der Retroviruskonferenz in Chicago wurden die ersten Zwischenergebnisse der von UNAIDS koordinierten internationalen PETRA-Studie bekannt gegeben [Abstr. 57]. In der vierarmigen, in mehreren afrikanischen Ländern laufenden Studie werden drei Therapieschemata zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung mit einem Plazebo-Arm verglichen. Die Therapieschemata bestehen aus der Gabe von ZDV+3TC:

- Arm A: ab der 36. SSW, unter der Geburt und in der ersten Woche nach der Geburt (Dosis 4 mg/kg ZDV 2×/Tag, 2 mg/kg 3TC 2×/Tag)
- Arm B: unter der Geburt und in der ersten Lebenswoche
- Arm C: ausschließlich unter der Geburt.

Die an der Studie teilnehmenden Frauen stillen ihre Kinder zu zwei Drittel, ein Drittel (vorwiegend in Südafrika) hat die Möglichkeit, auf künstliche Babynahrung auszuweichen. Die Zwischenergebnisse (HIV-Übertragungsrate sechs Wochen nach der Geburt siehe Tabelle 1) zeigen, daß sowohl prä- als auch postnatale Behandlung zum Erfolg der Prophylaxe beitragen und daß auch mit kurzen Therapieregimen eine deutliche Wirkung erzielt werden kann. Die Studie bestätigt ähnliche Ergebnisse einer thailändischen Untersuchung, in der mit einem kurzen prä- und postnatalen ZDV-Regime vergleichbare Senkungen der Übertragungsrate erreicht wurden. Es ist unklar, ob die Kombination von ZDV mit 3TC zu einer Wirksamkeitssteigerung führt. In einer französischen Studie, in der eine ZDV+3TC-Prophylaxe ab der 32. SSW bis sechs Wochen nach Geburt mit der Standard ZDV-Prophylaxe (ab 14. SSW bis sechs Wochen nach Geburt) verglichen wurde, lag zwar die Übertragungsrate unter ZDV+3TC-Prophylaxe nochmals niedriger als unter ZDV-Prophylaxe (2,6% vs. 6,5%), aber von den ZDV+3TC-exponierten Kindern starben zwei im Alter von 11 und 13 Monaten an einer seltenen Funktionsstörung der Mitochondrien (durchschnittliche Häufigkeit 1:5000–1:20 000), was den Verdacht erweckt, daß es sich dabei um eine Nebenwirkung der pränatalen Nukleosidanaloga-Exposition handeln könnte [Abstr. 267].

Ein weiterer Nachteil der Kombinationsprophylaxe mit 3TC ist das Auftreten von 3TC-Resistenzen (bei 39% der behandelten Mütter). In Deutschland wird zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung eine ZDV-Monoprophylaxe ab der 32. SSW in Verbindung mit einer Kaiserschnittentbindung vor Einsetzen der Wehentätigkeit empfohlen, sofern nicht aus mütterlicher Indikation eine antiretrovirale Kombinationstherapie erforderlich ist. Mit diesem Vorgehen wird eine Übertragungsrate von unter 2% erreicht. Zusätzliche Vorteile bei einer kurzen Dauer der ZDV-Prophylaxe sind das verminderte Risiko einer Resistenzentwicklung gegen ZDV und ggf. einer Übertragung solcher resistenter Viren auf das Kind, wie sie unter

Tabelle 1
PETRA-Studie – HIV-Übertragungsraten sechs Wochen nach Geburt

		% infizierte Kinder
Arm A	*n*=356	8,6
Arm B	*n*=343	10,8
Arm C	*n*=351	17,7
Plazebo	*n*=273	17,2

längeren Prophylaxeschemata beobachtet wird [Abstr. 265], sowie eine Verminderung des Risikos potentieller Schäden für die Kinder durch die intrauterine Exposition gegenüber Nukleosidanaloga.

Ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen oder Langzeitschäden kann bei allein gegenüber ZDV exponierten Kindern (*n*=230) nach einer Beobachtungsdauer von durchschnittlich vier Jahren glücklicherweise nicht festgestellt werden [7], aber eine weitere Langzeitbeobachtung und vor allem Verlaufsbeobachtungen bei Kindern, die in utero gegenüber antiretroviralen Kombinationstherapien exponiert waren, ist zweifelsohne notwendig.

Berichtet wurden Erfahrungen mit 89 Schwangerschaften unter PI-Kombinationstherapien sowie 53 Schwangerschaften unter PI- und/oder NNRTI(Nevirapin)-Kombinationstherapien. Unter den 89 Schwangerschaften waren 30, bei denen die Kombinationstherapien auch im 1. Schwangerschaftsdrittel eingenommen wurden. Die Übertragungsrate liegt bislang bei 0%. Folgende Nebenwirkungen oder Geburtsschäden wurden berichtet, die möglicherweise mit der Medikamentenexposition zusammenhängen:

- 10 Kinder hatten eine Anämie
- 5 Kinder hatten erhöhte Bilirubinwerte
- 3 Kinder hatten Durchfälle
- 2 Kinder hatten eine Neutropenie
- jeweils ein Kind hatte erhöhte Kreatininwerte, ein Down-Syndrom, beidseitige Brustgewebshypertrophie, Herzgeräusche, eine Inguinalhernie, einen kongenitalen Torticollis [Abstr. 686].

In der Serie mit 53 Schwangerschaften wurde bislang ebenfalls keine HIV-Übertragung festgestellt. An möglicherweise Medikamenten-bedingten Nebenwirkungen bei den Neugeborenen werden berichtet

- ein Down-Syndrom
- ein Vertikelseptumdefekt
- eine familiäre Syndaktylie
- eine Aplasia cutis [Abstr. 687].

In den USA sind nach den Ergebnissen einer vier Bundesstaaten umfassenden Studie etwa 80% der HIV-positiven Schwangerschaften bereits im frühen Verlauf der Schwangerschaft bekannt, etwa 20% der HIV-positiven Schwangeren gelangen aber erst sehr spät im Verlauf der Schwangerschaft in ärztliche Betreuung [Abstr. S6]. In Berlin waren 1996 ebenfalls etwa 80% der Schwangerschaften HIV-positiver Mütter bekannt. Ob den nicht bekannten HIV-positiven Müttern von ihren Gynäkologen kein HIV-Test angeboten wurde, die Frauen keine Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen wahrnahmen bzw. keine ärztliche Betreuung erhielten oder es sich um Serokonversionen im Verlauf der Schwangerschaft bei zunächst HIV-negativ getesteten Schwangeren handelt, läßt sich beim gegenwärtigen Kenntnisstand nicht sagen. Wäre die Berliner Situation repräsentativ für ganz Deutschland, müßte derzeit mit weniger als fünf HIV-Infektionen bei Neugeborenen pro Jahr in Deutschland gerechnet werden.

Impfung

Attenuierte Lebendimpfstoffe zählen zu den wirksamsten Impfstoffen, die zur Verfügung stehen. Mit Lebendimpfstoffen ist auch der bislang wirkungsvollste Schutz vor einer Infektion mit pathogenen Immunodefizienzviren erreicht worden. Das Haupthindernis für die weitere Entwicklung und den Einsatz von Lebendimpfstoffen gegen HIV ist deren fragwürdige Sicherheit [28]. Die „Attenuierung" bisher entwickelter Impfstoffkandidaten erfolgte durch Deletionen in regulatorischen Genabschnitten, v.a. im nef-Bereich, zusätzlich aber auch im vpr- und LTR-Bereich. Durch diese Deletionen wird die Replikationsfähigkeit des Impfvirus im Vergleich zum Wildtypvirus vermindert. Unabhängig von der Replikationsfähigkeit für die Pathogenität verantwortliche Gensequenzen wurden beim HIV bislang nicht identifiziert und können somit auch nicht zur Konstruktion eines apathogenen Impfvirus entfernt werden (zum Verhältnis zwischen pathogenen, AIDS auslösenden Viren, einem sicheren und wirksamen Lebendimpfstoff und einem sicheren, aber unwirksamen Lebendimpstoff siehe Abb. 2). Solange eine „Abschwächung" nur auf einer verminderten Replikationsfähigkeit basiert, können besondere Wirtsfaktoren sowie replikationsverbessernde Mutationen des Impfvirus dessen Pathogenität wiederherstellen. Baba et al. [29] berichten, daß sechs von acht Makakenkindern, die mit einem im nef-, vpr- und NRE-Bereich deletierten SIV „geimpft" worden waren, trotz dieser „Abschwächung" an AIDS erkrankten. Auch die beiden überlebenden Affenkinder zeigen Anzeichen eines sich entwickelnden Immundefektes. Nach längerer Beobachtungsdauer weisen auch vier von 16 erwachsenen, mit diesem „Impfvirus" infizierte Makaken eine chronische Virämie auf, die bei bisher zwei Tieren zur klinischen Erkrankung führte. Ähnliche Beobachtungen werden aus Studien in anderen Primatenzentren berichtet. Auch bei einigen Menschen, die mit nef-deletierten Virusvarianten infiziert werden, wird inzwischen nach langen, symptomlosen Infektionsverläufen ein allmählicher Anstieg der Viruslast und ein Rückgang der CD4-Zellzahlen beobachtet. Neben diesen Beobachtungen werfen diverse weitere Experimente mit „attenuierten" Lebendimpfstoffen in Tiermodellen Schatten auf diese bisher experimentell erfolgreichste Impfstrategie.

Ein holländisches Team kultivierte ein um drei Genabschnitte in LTR-, vpr- und nef-Bereich erleichtertes HIV-1 in einer Langzeitgewebekultur, um dessen genetische Stabilität zu prüfen. Zwar wurden die Gendeletionen nicht wieder repariert, aber durch eine Verdoppelung eines anderen Genabschnitts erlangte das „abgeschwächte" HIV-1-Konstrukt seine Fitneß fast vollständig zurück [30].

Eine amerikanische Gruppe analysierte ein durch in-vivo-Passage aus ei-

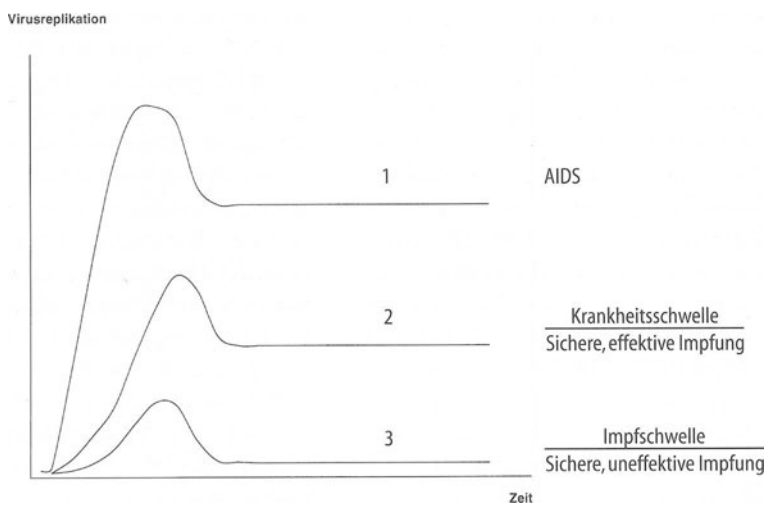


Abb. 2 **Hypothese zum Zusammenhang zwischen Replikationsrate von Lentiviren und krankheitsauslösender Potenz: Der ideale Lebendimpfstoff (2) würde sich auf einem Level replizieren, der eine für einen Impfschutz ausreichende Immunantwort auslöst, ohne zur Erkrankung zu führen. Eine geringere Replikationsrate (3) würde dagegen eine für einen Impfschutz zu schwache Immunantwort auslösen. Das Problem eines Lebensimpfstoffes, der sich zwischen Krankheitsschwelle und Impfschwelle bewegen müßte, besteht darin, daß die Replikationsrate nicht allein von der Replikationskompetenz des Virus, sondern auch der Immunkompetenz des Wirts abhängt. Außerdem dürfte das Ausmaß des Impfschutzes auch von der Zeitspanne zwischen Impfung und Exposition abhängen sowie von der Verwandtschaft des Impfvirus mit dem pathogenen Virus, gegenüber welchem die Exposition erfolgt [Darstellung modifiziert nach Ruprecht et al. (1996): The threshold hypothesis. AIDS 10 Suppl A, S33–S40]**

nem schwach replizierenden, apathogenen SHIV entstandenes gut replizierendes hochpathogenes SHIV. Der Unterschied, der dem Virus zu pathogenen Eigenschaften verhalf, lag lediglich in der Veränderung von zwölf Glykoprotein-Residuen im Hüllbereich des Virus [31]. Ein anderes amerikanisches Team prüfte die Wirksamkeit zweier nef-deletierter SIV-Konstrukte als „attenuierter" Lebendvakzine. Alle fünf mit der weniger abgeschwächten Variante „immunisierten" Versuchstiere waren mit dem Challenge-Virus, einem SHIV-Konstrukt, infizierbar, zwei brachten es unter Kontrolle, drei erkrankten aber sogar schneller als die nicht-"immunisierten" Kontrolltiere. Das stärker „abgeschwächte" Impfvirus zeigte ähnlich gemischte Resultate mit einem vollständigen Schutz, einem Impfversagen mit Erkrankung und drei Impfversagen mit zumindest vorläufiger Kontrolle des Challenge-Virus [32].

In einer anderen Studie mit nef- und/oder vpr-deletierten Viruskonstrukten als Impfstoffen konnte nach subkutaner bzw. oraler „Immunisierung" von Versuchsaffen ebenfalls kein vollständiger Schutz vor einem vaginalen Viruschallenge erzielt werden. Zwei von zwölf immunisierten Versuchstieren entwickelten eine persistierende Infektion des Challenge-Virus, eines starb an AIDS. Bei den übrigen zehn Tieren war das Virus zwar im Plasma nicht nachweisbar, der Nachweis im Lymphknoten gelang aber [33].

Dittmer et al. untersuchte grundlegende Mechanismen protektiver Immunität gegenüber Retroviren in dem Modellsystem der Friend Virus-Infektion bei Mäusen [34]. Dieses Modell hat den Nachteil, daß es sich um ein dem HIV nicht verwandtes Onkovirus handelt, sein Vorteil besteht darin, daß die Bedeutung einzelner Komponenten des Immunsystems durch adoptive Transferexperimente überprüft werden kann, was in Primatenmodellen bislang nicht möglich ist. Die Wissenschaftler untersuchten die Bedeutung von CD4-positiven und CD8-positiven T-Lymphozyten sowie von B-Lymphozyten für eine protektive Immunität. Der wirksamste Schutz wurde durch eine Kombination aller drei Zellarten erzielt. Kombinationen von nur zwei Zellarten konnten ebenfalls Schutz vermitteln, es waren aber deutlich höhere Zellzahlen erforderlich. Sofern die Ergebnisse aus diesem Modellsystem auf die Situation beim Menschen übertragbar sind, würden sie für Impfstrategien sprechen, die sowohl eine zelluläre als auch eine humorale Immunantwort induzieren.

Während die Bedeutung zellulärer Immunmechanismen für die Kontrolle und den Schutz vor einer HIV-Infektion inzwischen allgemein akzeptiert wird, ist die Bedeutung, die Antikörper beim Schutz vor einer HIV-Infektion spielen können, umstritten. In mehreren Tiermodellsystemen konnte mit neutralisierenden Antikörpern ein Schutz vor Lentivirusinfektionen oder eine Verminderung der anfänglichen Virusreplikation und eine Herabsetzung des Virus-Setpoints erreicht werden. Shibata et al. berichten, daß sie mit hochpotenten neutralisierenden Antikörpern gegen gp120 von HIV-1 Makaken vor einer SHIV-Infektion mit einer Viruschimäre mit einem HIV-1 Hüllprotein schützen konnten [35]. Die bei diesem Experiment verwendeten, von Schimpansen gebildeten anti-gp120-Antikörper waren im Neutralisationstest bis zu tausendmal potenter als die meisten vom Menschen gegen HIV-1 gebildeten Antikörper und zeigten leider eine nur geringe Neutralisationsbreite, d.h. sie sind wirksam nur gegen die autologe Virusvariante und haben nur schwache kreuzneutralisierende Eigenschaften.

„Solange angesichts gravierender Sicherheitsbedenken an den Einsatz eines Lebendimpfstoffs beim Menschen nicht zu denken ist, müssen sich die Bemühungen darauf konzentrieren, die protektiv wirksamen Immunmechanismen zu identifizieren und weniger riskante Impfstoffe zu konstruieren, die dieselben Immunmechanismen induzieren können."

Weitere Experimente mit diesem Antikörper erbrachten, daß in seiner Anwesenheit die Clearance von freien Viruspartikeln im Plasma deutlich schneller erfolgt [36]. Die Halbwertzeiten freier Viruspartikel werden durch den Antikörper von Werten zwischen 13 und 26 min auf Werte zwischen 4 und 7 min gedrittelt. Theoretisch könnten Antikörper also durchaus eine wichtige Rolle beim Schutz und bei der Bekämpfung der HIV-Infektionen spielen – das Problem ist, daß so wirksame und vor allem breiter wirksame Antikörper beim Menschen kaum gebildet werden [37]. In dieser Beziehung lassen Untersuchungen von LaCasse, Nunberg et al. aufhorchen [38, 39]. Die geringe Neutralisationsfähigkeit von Antikörpern gegen die Virushülle von HIV wird v.a. darauf zurückgeführt, daß entscheidende Epitope nur transient im Rahmen der durch die Hüllprotein-CD4-Korezeptor-Bindung ausgelösten Konformationsänderung der Virushülle exponiert werden. Den Wissenschaftlern gelang das Kunststück, diese Übergangskonformation „einzufrieren" und als Immunogen einzusetzen. Die von Mäusen dagegen gebildeten Antikörper besaßen eine breite Neutralisationsfähigkeit gegenüber einer Reihe primärer Isolate unterschiedlicher HIV-1-Subtypen und unterschiedlicher geographischer Herkunft.

Kaposi-Sarkom

Das Ende des vergangenen Jahrhunderts von dem österreichischen Arzt Moritz Kaposi erstmals beschriebene Kaposi-Sarkom gibt den Wissenschaftlern auch heute noch Rätsel auf. So ist beispielsweise noch immer umstritten, ob es sich beim Kaposi-Sarkom um einen metastatisch wachsenden Tumor oder um einen chronisch-inflammatorischen Prozeß handelt, der zu einem nicht-malignem Wachstum hyperplastischer und hyperproliferierender Zellen führt. Bislang ist aus dem aus unterschiedlichen Zellen bestehenden Gewebe von Kaposi-Sarkomen noch keine autonom wachsende neoplastische Zelle isoliert worden und die als eigentliche Tumorzelle angesehene Spindelzelle ist nur manchmal monoklonalen, oft aber oligo- und sogar polyklonalen Ursprungs, was beides gegen einen primär malignen Tumor spricht [40].

Tabelle 2
Nachweis von HHV-8-DNS bei KS-Patienten (Quelle [35])

	Nachweisrate	mittlere Zahl von Viruskopien/µg DNS
Leukozyten	46%	9000
Plasma	7%	40
Samenflüssigkeit	12%	300
Speichel	37%	33 000

Man kennt vier epidemiologisch unterscheidbare Formen des Kaposi-Sarkoms:

- Das „klassische" von Moritz Kaposi beschriebene Sarkom, welches vorwiegend bei älteren Männern aus der Mittelmeerregion und bei osteuropäischen Juden auftritt. Außer Alter und Geschlecht sind bei dieser Form keine sonstigen Kofaktoren bekannt.
- Das afrikanische Kaposi-Sarkom, das in allen Altersgruppen, bei Männern jedoch häufiger als bei Frauen auftritt. Kofaktoren sind nicht geklärt, da jedoch das Verbreitungsgebiet mit dem der Malaria übereinstimmt, wird eine Immunaktivierung durch diese oder andere chronische parasitäre Infektionen von einigen Wissenschaftlern als möglicher Kofaktor diskutiert.
- Das Kaposi-Sarkom bei Organtransplatierten. Bei diesen könnten die Immunsuppression und/oder die Zytokinaktivierung durch das Transplantat Kofaktoren darstellen.
- Das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom, bei dem ebenfalls der HIV-induzierte Immundefekt und/oder die Zytokinaktivierung durch HIV als Kofaktoren wirken könnten.

Das gemeinsame aller Kaposi-Formen ist der Nachweis einer HHV-8-Infektion. Die Gegenwart dieses neu entdeckten Herpesvirus ist zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für das Entstehen eines Kaposi-Sarkoms. Bei der anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse geschätzten Verbreitung von HHV-8 kommt auf ca. 17 000 HHV-8-Infektionen nur eine Erkrankung an Kaposi-Sarkom. Offenbar sind also Kofaktoren notwendig, damit eine HHV-8-Infektion zur Entstehung eines Kaposi-Sarkoms führt. Der stärkste bekannte Kofaktor ist ohne Zweifel die Infektion mit HIV-1. Dabei erscheint es wenig wahrscheinlich, daß allein der HIV-induzierte Immundefekt die Kaposi-Entstehung auslöst. In-vitro-Studien weisen auf spezifischere Auswirkungen einer HIV-Infektion hin. Zum einen spielt eine Rolle die durch eine HIV-Infektion induzierte verstärkte Zytokinproduktion, wobei insbesondere die Zytokine IFN-γ, TNF-α, IL-1 und IL-6 das Wachstum von Kaposi-Sarkomen stimulieren, zum anderen wirkt das tat-Protein von HIV-1 Kaposi-stimulierend. Die tat-Wirkung wird auf eine besondere Struktur innerhalb des Proteins (das sog. RGD-Motiv) zurückgeführt, welche in den tat-Proteinen von HIV-2 und SIV nicht vorkommt. Bezeichnenderweise sind weder eine HIV-2-Infektion noch SIV-Infektionen bei Affen, die gleichzeitig mit HHV-8-verwandten Affen-Herpesviren infiziert sind, mit einer gesteigerten Kaposi-Sarkom-Erkrankungsrate verbunden.

Welche Rolle spielt nun das HHV-8 bei der Tumorentstehung? Ist HHV-8 selbst ein onkogenes, transformierendes Virus, welches direkt Zellen maligne entarten läßt? Die Beobachtung, daß die als Haupt-Tumorzellen angesehenen Spindelzellen gar kein HHV-8 enthalten, spricht nicht für diese Theorie. Eine alternative Erklärung wäre, daß vor allem eine gesteigerte HHV-8-Replikation ihrerseits wieder Zytokine wie z.B. VEGF induziert, die zur Zellhyperplasie führen. Aus dieser Zellhyperplasie könnten dann sekundär neoplastisch entartete Zellen entstehen. Die weitere Aufklärung der Tumorgenese ist keine ausschließlich akademische Frage, da die unterschiedlichen Hypothesen auch unterschiedliche therapeutische Strategien implizieren. Falls die Zelltransformierung am Beginn des Geschehens steht, würde dies für den Einsatz von Zytostatika sprechen, falls zunächst eine erhöhte HHV-8-Replikation im Vordergrund steht, spräche dies für die Erprobung antiviraler Therapiestrategien (z.B. Foscarnet).

Zur Epidemiologie und den Übertragungswegen von HHV-8 gibt es eine Reihe interessanter neuer Ergebnisse. Die retrospektive Untersuchung von Seren aus Kohortenstudien bei homosexuellen Männern in San Francisco und Amsterdam zeigt, daß es etwa zeitgleich mit der Ausbreitung von HIV-1 auch zu einer HHV-8-Epidemie unter schwulen Männern in den westlichen Metropolen kam [Abstr. 198]. In der Amsterdamer Kohortenstudie wurde eine gleichbleibende HHV-8-Inzidenz von 2,5%/Jahr bei fallender HIV-1-Inzidenz (von 5,2% auf 1,3%/Jahr) registriert.

Das Risiko einer HHV-8-Infektion korrelierte dabei mit orogenitalen, nicht mit anogenitalen Kontakten. Interessant sind auch die Ergebnisse der Quantifizierung von HHV-8 in verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten von KS-Patienten (Tabelle 2) [41]. Klar ist aus epidemiologischen Studien, daß HHV-8 sexuell übertragbar ist [42]. Der Weg der Übertragung ist aber unklar. Die in der Tabelle aufgeführte Viruslastdaten deuten darauf hin, daß Speichel bzw. orale Kontakte eine größere Rolle spielen könnten als bisher angenommen. Sie werfen aber auch Fragen auf: So gibt es beispielsweise trotz des relativ häufigen Nachweises von HHV-8-DNS in Leukozyten keinen Anhalt dafür, daß HHV-8 durch Blut übertragbar ist.

Vor allem in Afrika gibt es auch deutliche Hinweise auf die Möglichkeit einer Übertragung Mutter → Kind [43]. Auch dabei könnte Speichel natürlich eine Rolle spielen. An die Möglichkeit einer perinatalen oder intrapartalen Übertrag ist ebenfalls zu denken, zumal HHV-8-DNS auch in Zervixabstrichen HHV-8-infizierter Frauen nachweisbar ist [44].

Literatur

Die in [] aufgeführten Abstracts beziehen sich auf die der 6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago, welche auf der offiziellen Internet-Webseite der Konferenz http://www.retroconference.org zu finden sind

1. Weiss RA, Wrangham RW (1999) **From *Pan* to pandemic.** Nature 397: 385–386
2. Gao F, Bailest E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH (1999) **Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*.** Nature 397: 436–441
3. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough C, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CJ (1999) **Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series.** Annals of Internal Medicine 130: 37–39
4. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé JL, Hsieh C, Thior I, Barin F, Woodcock SA, Guèye-Ndiaye A, Zhang E, Montano M, Siby T, Marlink R, Ndoye I, Essex ME, Mboup S (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression.** The Journal of Infectious Diseases 179: 68–73
5. Kaufmann GR, Cunningham P, Kelleher AD, Zaunders J, Carr A, Vizzard J, Law M, Cooper DA, Sydney Primary HIV Infection Study Group (1998) **Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1812–1815
6. Centers for Disease Control and Prevention CDC (1999) **Increases in unsafe sex and rectal Gonorrhea among men who have sex with men – San Francisco, California,** 1994–1997. MMWR 48: 45–48
7. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J (1999) **Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women.** JAMA 281: 151–157
8. Farzadegan H, Hoover, DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC, Vlahov D (1998) **Sex differences in HIV-1 viral load and progressiv to AIDS.** Lancet 352: 1510–1514
9. Moore RD, Cheever L, Keruly JC, Chaisson RE (1999) **Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio.** Lancet 353: 463–64
10. Junghans J, Ledergerber B, Chan P, Weber R, Egger M, Moroni M, on behalf of ICONA Study Group (1999) **Sex differences in HIV-1 viral load and progression.** (Correspondence) Lancet 353: 589
11. Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Buono D, Klein RS (1999) **A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users.** AIDS 13: 257–262
12. Gallant JE, Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD (1999) **Stavudine in zidovudine (ZDV)-experienced compared with ZDV-naive patients.** AIDS 13: 225–229
13. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave J-P, Furrer H-J, Sax H, Perneger TV, Perrin L, Kaiser L, Yerly S, Swiss HIV Cohort Study (1999) **Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy.** AIDS 13: F17–F21
14. Padberg J, Schürman D, Grobusch M, Bergmann F (1999) **Drug interaction of isotretinoin and protease inhibitors: support for the cellular retinoic acid-binding protein-1 theory of lipodystrophy?** (Correspondence) AIDS 13: 284–85
15. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M (1999) **Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy.** AIDS 13: 465–471
16. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, Powderly W, Henry K (1999) **Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir.** AIDS 13: F23–F28
17. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, Schmidt D, Hoh R, Neese R, Macallan D, Deeks S, McCune JM (1999) **Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans.** Nature Medicine 5: 83–89
18. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, Polis MA, Haase AT, Feinberg MB, Sullivan JL, Janieson BD, Zack JA, Picker LJ, Koup RA (1998) **Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection.** Nature 396: 690–395
19. Nielsen SD, Ersbøll AK, Mathiesen L, Nielsen JO, Hansen JES (1998) **Highly active antiretroviral therapy normalizes the function of progenitor cells in human immunodeficiency virus-infected patients.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1299–1305
20. Merrill DP, Martinez-Picado J, Tremblay C, Sax PE, Boswell SL, Wong JT, D'Aquilla RT, Walker BD, Hirsch S (1999) **Improved CD4 lymphocyte outgrowth in response to effective antiretroviral therapy.** The Journal of Infectious Diseases 179: 345–351
21. Greenough TC, Sullivan JL, Desrosiers RC (1999) **Declining CD4 T-Cell counts in a person infected with nef-delected HIV-1**. (Correspondence) The New England Journal of Medicine 340: 237
22. van Rompay KKA, Dailey PJ, Tarara RP, Canfield DR, Aguirre NL, Cherrington JM, Lamy PD, Bischofberger N, Pedersen NC, Marthas ML (1999) **Early short-term 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)Propyl] Adenine treatment favorably alters the subsequent disease course in simian immunodeficiency virus-infected newborn rhesus macaques.** Journal of Virology 73: 2947–2955
23. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallon BJ, Ghrayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA (1999) **Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes.** Science 283: 857–860
24. Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, Jiyamapa D, Krieger J, Corey L, Greenberg PD, Riddell S (1999) ***In vivo* migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells.** Nature Med 5: 34–41
25. Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Sourdive DJD, Suresh M, Altman JD, Ahmed R (1998) **Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function.** J Exp Med188: 2199–2204
26. Kalmas SA, Walker BD (1998) **The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses.** J Exp Med 188: 2199–2204
27. Steger KK, Waterman PM, Pauza CD (1999) **Acute effects of pathogenic simian-human immunodeficiency virus challenge on vaccine-induced cellular and humoral immune responses to gag in rhesus macaques.** Journal of Virology 73: 1853–1859
28. Johnson RP (1999) **Live attenuated AIDS vaccines: hazards and drops.** Nature Medicine 5: 154–155
29. Baba TW, Liska V, Khimani AH, Ray NB, Dailey PJ, Penninck D, Bronson R, Greene MF, McClure HM, Martin LN, Ruprecht RM (1999) **Live attenuated, multiple deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques.** Nature Medicine 5: 194–203
30. Berkhout B, Verhoef K, van Wamel JLB, Back NKT (1999) **Genetic instability of live, attenuated human immunodeficiendy virus type 1 vaccine strains.** Journal of Virology 73 (2): 1138–1145

31. Cayabyab M, Karlsson GB, Etemad-Moghadam BA, Hofmann W, Steenbeke T, Halloran M, Fanton JW, Axthelm MK, Letvin NL, Sodroski JG (1999) **Changes in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins responsible for the pathogenicity of a multiply passaged simian-human immunodeficiency virus (SHIV-HXBc2).** Journal of Virology 73 (2): 976–984
32. Lewis MG, Yalley-Ogunro J, Greenhouse JJ, Brennan TP, Bo Jiang J, VanCott TC, Lu Y, Eddy GA, Birx DL (1999) **Limited protection from a pathogenic chimeric simian-human immunodeficiency virus challenge following immunization with attenuated simian immunodeficiency virus.** Journal of Virology 73 (2): 1262–1270
33. Joag SV, Qian Liu Z, Stephens EB, Smith MS, Kumar A, Li Z, Wang C, Sheffer D, Jia F, Foresman L, Adany I, Lifson J, McClure HM, Narayan O (1998) **Oral immunization of macaques with attenuated vaccine virus induces protection against vaginally transmitted AIDS.** Journal of Virology 72 (11): 9069–9078
34. Dittmer U, Brooks DM, Hasenkrug KJ (1999) **Requirement for multiple lymphocyte subsets in protection by a live attenuated vaccine against retroviral infection.** Nature Medicine 5: 189–193
35. Shibata R, Igarashi T, Haigwood N, Buckler-White A, Ogert R, Ross W, Willey R, Cho MW, Martin MA (1999) **Neutralization antibody directed against the HIV-1 envelope glycoprotein can completely block HIV-1/SIV chimeric virus infections of macaque monkeys.** Nature Medicine 5: 204–216
36. Igarashi T, Brown C, Azadegan A, Haigwood N, Dimitrov D, Martin MA, Shibata R (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 neutralizing antibodies accelerate clearance of cell-free virions from blood plasma.** Nature Medicine 5: 211–216
37. Moore JP, Burton DR (1999) **HIV-1 neutralizing antibodies: How full is the bottle?** Nature Medicine 5: 142–144
38. LaCasse RA, Follis KE, Trahey M, Scarborough JD, Littman DR, Nunberg JH (1999) **Fusion-competent vaccines: Broad neutralization of primary isolates of HIV.** Science 283: 357–362
39. Montefiori DC, Moore JP (1999) **Magic of the occult?** Science 283: 336–337
40. Gallo RC (1998) **The enigmas of Kaposi's Sarcoma.** Science 282: 1837–1839
41. LaDuca JR, Love L, Abbott LZ, Dube S, Freidman-Kien AE, Poiesz BJ (1998) **Detection of Human Herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1610–1615
42. Blackbourn DJ, Osmond D, Levy JA, Lennette ET (1999) **Increased Human Herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners.** The Journal of Infectious Diseases 179: 237–239
43. He J, Bhat G, Kankasa C, Chintu C, Mitchell C, Duan W, Wood C (1998) **Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 among Zambian women of childbearing age without Kaposi's Sarcoma (KS) and mother-child pairs with KS.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1787–1790
44. Whitby D, Smith NA, Matthews S, O'Shea S, Sabin CA, Kulasegaram R, Boshoff C, Weiss RA, de Ruiter A, Best JM (1999) **Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women.** The Journal of Infectious Diseases 179: 234–236

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 446–448 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes • Berlin

Statusbericht zur Hintergrundbelastung mit Organochlorverbindungen in Humanblut

Die Kommission „Human-Biomonitoring" hat geprüft, ob sich anhand der derzeitigen Datenlage in Deutschland Referenzwerte für die häufig im umweltmedizinischen Kontext aus Humanblutproben bestimmten Organochlorverbindungen α-HCH, β-HCH, γ-HCH (Lindan), HCB, p–p'–DDT und p-p'-DDE angeben lassen. Für diese Verbindungen liegen repräsentative Messungen der Hintergrundbelastung, wie nach dem Referenzwertkonzept der Kommission [1] gefordert, bisher nicht vor. Für Kinder existieren quasi „repräsentative" Werte der Konzentrationen von β-HCH, HCB und DDE. So wurden im Rahmen einer umweltepidemiologischen Untersuchung 1994 in Süd-Hessen 343 Schulkinder (Alter 7 bis 10 Jahre) untersucht [2]. Weitere Daten von 426 Kindern (Alter 9 bis 11 Jahre, nur für DDE und HCB, 1996/1997) stammen aus dem Projekt „Beobachtungsgesundheitsämter" Baden-Württembergs [3, 5].

Im Rahmen des Umwelt-Surveys 1997/8 wurden Blutproben einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe Erwachsener entnommen und u.a. auch Konzentrationen von DDE, α-HCH, β-HCH, γ-HCH, HCB und der PCB-Kongeneren Nr. 138, Nr. 153 und Nr. 180 im Medium Vollblut bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messungen liegen allerdings noch nicht vor und werden der Öffentlichkeit voraussichtlich erst Ende 1999 zugänglich sein. Zur Überbrückung dieser Zeitspanne und wegen des hohen Bedarfs an Bewertungsmaßstäben in der praktischen Umweltmedizin wurde die Angabe von Referenzwerten zur Beurteilung der aktuellen Hintergrundbelastung, nach dem von Kappos et al. [4] für einige PCB-Kongenere vorgeschlagenen Verfahren versucht. Einige größere auf dem Gebiet des Human-Biomonitoring tätige Einrichtungen[1] wurden gebeten, von ihnen erhobene Meßdaten zusammen mit einem Minimalsatz von weiteren Kenndaten (Alter und Geschlecht des Probanden, Jahr der Messung) der Kommission zur Auswertung zu überlassen. Die überwiegende Zahl der Messungen erfolgte im Medium Vollblut. Analysen in Blutplasma, die in der Praxis eine Ausnahme darstellen, zeichnen sich durch eine geringere Streubreite aus. Der Sachverhalt, daß Messungen im Plasma etwa doppelt so hohe Werte ergeben müssen wie Analysen im Vollblut, läßt sich am 95. Perzentil nicht reproduzieren. Im folgenden werden deshalb nur Analysenwerte verwandt, die im Medium Vollblut bestimmt wurden. Zur Bewertung von Biomonitoringwerten aus Blutplasma sei auf interne Referenzwerte des bestimmenden Labors verwiesen. Im einzelnen ergab sich die folgende Bewertung.

α-HCH

Für diese Verbindung lagen Ergebnisse von ca. 700 Blutproben aus den Jahren 1994 bis 1996, gemessen in Vollblut, vor. Nur sieben Proben aus einem Labor enthielten Konzentrationen von α-HCH oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l. Es kann somit festgestellt werden, daß die aktuelle Hintergrundbelastung der deutschen Bevölkerung unterhalb von 0,1 µg/l liegt. Nur Probanden, deren α-HCH-Konzentrationen im Blut sicher (mehrfach geprüft) oberhalb dieses Wertes liegen, müssen gegebenenfalls als spezifisch belastet angesehen werden. α-HCH eignet sich auf Grundlage der derzeitigen analytischen Möglichkeiten nicht für ein routinemäßiges umweltmedizinisches Biomonitoring. Ob im Rahmen groß angelegter repräsentativer Studien an Populationen mit vermuteter spezifischer α-HCH-Belastung die Messung dieses Parameters sinnvoll ist, wäre gegebenenfalls zu prüfen.

[1] Die in dieser Arbeit verwandten Daten wurden dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von: Prof. Dr. J. Angerer, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Prof. Dr. W. Butte, FB Chemie, Universität Oldenburg, Dr. R. Eckard, Umweltprobenbank für Human- und Organproben, Universität Münster, Dr. Gabrio, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Dr. B. Heinzow, Landesamt für Natur und Umwelt, Abt. Umwelttoxikologie, Kiel, Dr. Hoppe, Labor Schiwara, Bremen, Dr. H. Kruse, Institut für Toxikologie der Universität Kiel, Prof. Dr. F. Schweinsberg, Abt. für Allgemeine und Umwelthygiene, Hygieneinstitut, Universität Tübingen.

Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes,
Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin

β-HCH

Die von den einzelnen Laboratorien eingesandten Konzentrationswerte im Vollblut lagen sicher oberhalb der Nachweisgrenze. Bei der Bestimmung von β-HCH bestehen analytische Probleme. Referenzwerte können deshalb nur mit größten Vorbehalten angegeben werden.

Aus den Daten der Hessen-Studie (Altersbereich 7 bis 10 Jahre, Probenziehung 1994) konnte der folgende Referenzwert ermittelt werden:

Referenzwert (Kinder 7–10 Jahre): 0,3 µg/l (Konfidenzintervall: 0,16–0,36)

Für Erwachsene wurden im wesentlichen die Daten eines Labors (988 Daten) aus den Jahren 1995/6 verwandt, die in sich konsistent waren. Aus der Gesamtsicht aller Daten ergab sich, daß die Werte von erwachsenen Probanden deutlich mit dem Alter zunehmen. Der Wohnort (alte Bundesländer bzw. neue Bundesländer) hatte keinen relevanten Einfluß auf die β-HCH-Konzentration im Blut. Zwischen 1990 und 1996 ist es offensichtlich zu einer deutlichen Abnahme der Hintergrundbelastung gekommen.

Bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen schlägt die Kommission auf der Basis der Daten aus den Jahren 1995/96 vor:

Referenzwerte für b-HCH:

18–25 Jahre	0,2 µg/l
26–35 Jahre	0,4 µg/l
36–45 Jahre	0,7 µg/l
46–55 Jahre	1,3 µg/l
56–65 Jahre	1,3 µg/l
>65 Jahre	2,0 µg/l

Bei der Anwendung dieser Referenzwerte für β-HCH in der umweltmedizinischen Praxis ist Vorsicht angebracht, da einzelne Laboratorien systematisch höher liegende Werte ermittelten.

γ-HCH

Wegen der kurzen Halbwertszeit von ca. einem Tag eignet sich diese Substanz, wenn überhaupt, nur mit Einschränkungen als Parameter für ein umweltmedizinisches Biomonitoring. Bei ca. 1400 eingesandten Daten aus den Jahren 1990/96 lagen die Konzentrationswerte für γ-HCH nur in 80 Fällen oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l. Eine sichere Überschreitung der Nachweisgrenze sollte erst bei einem gemessenen und kontrollierten Wert von >0,3 µg/l angenommen werden. Werte oberhalb dieses Wertes können somit als Hinweis für eine aktuelle spezifische Belastung angesehen werden. Dieser Wert kann somit quasi als Referenzwert angesehen werden.

HCB

Aus der Hessen-Studie (1994) läßt sich für diesen Parameter ein Referenzwert für Schulkinder (7–10 Jahre) von 0,5 µg/l (Konfidenzintervall: 0,45–0,59) ableiten. Bei gleichem Median (0,2 µg/l) ist das 95. Perzentil der Daten aus Baden-Württemberg (1996/7) mit 0,4 µg/l etwas niedriger. Die Kommission schlägt somit vor:

Referenzwert (Kinder 7–10 Jahre): 0,4 µg/l (Konfidenzintervall: 0,45–0,59)

Aus der Gesamtsicht der vorliegenden Daten ergab sich, daß die HCB-Werte in Humanblut in den letzten fünf Jahren deutlich abnahmen. Sie sind auch für diesen Parameter altersabhängig. Aus den Daten der Jahre 1995/6 lassen sich bei allem Vorbehalt wegen der deutlichen Unterschiede zwischen den Werten der einzelnen Laboratorien zur Zeit die folgenden Referenzwerte ableiten:

Referenzwerte für HCB:

18–25 Jahre	0,4 µg/l
26–35 Jahre	1,2 µg/l
36–45 Jahre	2,1 µg/l
46–55 Jahre	2,9 µg/l
56–65 Jahre	4,0 µg/l
>65 Jahre	4,6 µg/l

DDT

Wegen der kurzen Halbwertszeit von DDT im menschlichen Blut eignet sich die Konzentration von DDT im Blut nicht als Biomonitoring-Parameter für die praktische Umweltmedizin. Auch hier liegen die Meßwerte überwiegend unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l. Ein Referenzwert für DDT kann folglich nicht angegeben werden. Gesicherte Werte über 0,5 µg/l können möglicherweise auf eine kurz zurückliegende spezifische Belastung hinweisen. Um eine langfristige Belastung mit DDT nachzuweisen, ist bekanntlich der Metabolit DDE geeigneter.

DDE

Für diesen DDT-Metaboliten lassen sich große Unterschiede in der internen Belastung der Bevölkerung in den alten und neuen Bundesländern feststellen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß DDT in der DDR, im damaligen Ostblock sowie in Ländern der dritten Welt wesentlich länger als Insektizid angewandt wurde als in den westlichen Industrieländern. Bei Personen mit heutigem Wohnsitz in den neuen Bundesländern werden im Mittel wesentlich höhere Konzentrationen von DDE im Blut nachgewiesen als bei Personen, die immer in den alten Ländern der Bundesrepublik Deutschland gelebt haben (Faktor 2–4). Wegen der zwischenzeitlichen Durchmischung der Bevölkerung und der langen Halbwertszeit von DDE im Blut kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß relativ hohe DDE-Konzentrationen im Blut von Probanden mit heutigem Wohnsitz in den alten Bundesländern frühere Belastungen aus der ehemaligen DDR oder aus dem Ausland widerspiegeln. Die Kommission sieht zur Zeit keine gesicherte Grundlage für die Ableitung von Referenzwerten. Aus der vorliegenden Datenlage läßt sich jedoch folgendes ableiten.

Auch bei DDE besteht eine ausgeprägte Altersabhängigkeit der Konzentrationen im Blut. Vom jungen Erwachsenenalter bis zur Altersgruppe der über 60jährigen ist ein Anstieg der Mittelwerte um einen Faktor zwischen 4 und 7 zu beobachten. Die Bereiche der 90. bis 95. Perzentile steigen mit zunehmendem Alter (zwischen 18 und 65 Jahren) von etwa 3 bis auf 15 µg/l an. Da bei Konzentrationen über 10 µg/l nach Einschätzung der Kommission eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, daß eine noch expositionsrelevante Quelle gefun-

den werden kann, sollte in diesen Fällen versucht werden zu klären, ob die Ursache möglicherweise in der individuellen Vorgeschichte liegt oder ob noch eine aktuelle ins Gewicht fallende DDT-Exposition besteht. Dazu kann neben der Anamnese auch die Untersuchung von Blutproben von Personen aus der nächsten Umgebung des Probanden beitragen.

Die Mediane der Daten aus den Studien in Hessen und Baden-Württemberg (BW) sind innerhalb der Meßgenauigkeit identisch und liegen bei 0,3 µg/l, allerdings variieren die letzteren stärker, so daß sich unterschiedliche 95. Perzentile aus beiden Studien ergeben (Hessen: 1,0 µg/l; BW: 1,7 µg/l). Dies liegt möglicherweise an der unterschiedlichen Bevölkerungsstruktur, die den beiden Stichproben zu Grunde lag, mit einem höheren „Ausländeranteil" in der BW-Studie. Letztere zeigt einen relevanten Anteil an „Ausreißern" mit Werten über 1,5 µg/l. Das 90. Perzentil der Daten dieser Studie liegt bei 1 µg/l. Auf der Basis des 95. Perzentils der Hessenstudie ergäbe sich ein Referenzwert für Kinder der Altersgruppe 7–10 Jahre von 1 µg/l. DDE-Konzentrationen, die den Bereich von 1–2 µg/l im Vollblut von Kindern dieser Altersgruppe überschreiten, weisen somit auf eine spezifische Belastung hin und sollten Anlaß sein, nach möglichen Ursachen zu suchen und noch bestehende Quellen zu beseitigen.

HBM-Werte

Für die hier betrachteten Organochlorverbindungen sieht sich die Kommission nicht in der Lage, toxikologisch begründete Human-Biomonitoring-Werte-I und -II abzuleiten.

Maßnahmen

Nach Feststellung einer erhöhten Belastung mit Organochlorverbindungen sollte zunächst der analytische Befund bestätigt werden. Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind unbedingt zu beachten. Wenn sich bei einer Wiederholungsanalyse eine deutliche Überschreitung des Referenzwertes ergibt, ist nach möglichen Ursachen zu forschen. Belastungsquellen sind soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll zu mindern oder zu eliminieren. Das kann nur im Rahmen einer umweltmedizinischen Beratung erfolgen. Insgesamt sollten aufgrund der Probleme bei der Datenlage und der Analytik die Referenzwerte mit der notwendigen Vorsicht angewandt werden. Auch nach Beseitigung von Belastungsquellen ist wegen der langen Halbwertszeiten von HCB, ß-HCH und DDT/DDE nur ein langsamer Rückgang der Blutkonzentrationen dieser Substanzen zu erwarten. Therapeutische Maßnahmen zur Verminderung der intrakorporalen Belastung sind nicht bekannt.

Literatur

1. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996) **Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin.** Bundesgesundhbl 39: 221–224
2. Osius N, Höldke B, Karmaus W (1997) **Blutfettkonzentrationen der Organochlorverbindungen – Survey 1994/5. Kinder, Gesundheit und Umwelt in Südhessen – Humanbiomonitoring in der Umgebung der Sonderabfall-Verbrennungsanlage (SVA) Biebesheim.** Hessisches Umweltministerium. Wiesbaden 1997
3. Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (1996) Pilotprojekt Beobachtungsgesundheitsämter, Sozialministerium BW, 1996
4. Kappos AD, Schümann M, Angerer J (1998) **Referenzwerte für die PCB-Kongenere Nr. 138, 153 und 180 und deren Summe in Humanblut. Versuch einer Bewertung der Datenlage in Deutschland 1996.** Umweltmed Forsch Prax 3: 135–143
5. Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (1998) **Projekt Beobachtungsgesundheitsämter; Belastungs- und Wirkungsmonitoring; Untersuchung 1996/97** - Ergebnisse und Bewertung – und – Tabellenband -. Im Auftrag des Sozialministeriums Baden-Württemberg, März 1998

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 449–450 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

L.I. Dehne · M.A. Schauzu · K.W. Bögl · D. Winkler
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Berlin

Überlegungen zur Festsetzung einer Bagatellgrenze für gentechnisch veränderte Bestandteile in Lebensmitteln

Die Verordnung EG Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten („Novel Foods"-Verordnung) verpflichtet den Hersteller zur Kennzeichnung von Lebensmitteln, welche im Sinne dieser Verordnung gentechnisch verändert wurden oder gentechnisch veränderte Zutaten enthalten, soweit gentechnisch veränderte DNA oder aus der gentechnischen Veränderung resultierende Proteine nachweisbar sind. Bei der Festlegung der Beschaffenheit eines Lebensmittels (Verkehrsauffassung) gelten in der Regel sogenannte Bagatellgrenzen. So können z. B. Pflanzenfette und Pflanzenöle bis zu 3% Fette anderer Herkunft enthalten [1], Hartweizen einen Weichweizenanteil von 3% [2] oder Sorbit einen Gesamtzuckergehalt von 1% [3]. Mit der Einführung solcher Bagatellgrenzen findet Berücksichtigung, daß trotz guter Herstellungspraxis (GMP) seitens des Erzeugers oder Herstellers bestimmte Restmengen oder Vermischungen technologisch unvermeidbar oder unbeabsichtigt im Lebensmittel verbleiben bzw. auftreten.

Verdeutlicht man sich, daß bereits eine einzelne transgene Sojabohne, die in eine Tonage herkömmlichen Sojas gelangt, den analytischen Befund „GVO-haltig" auslösen kann (qualitativer PCR-Nachweis; PCR=Polymerase-Ketten-Reaktion), werden Bestrebungen verständlich, einen die Kennzeichnung „GVO-haltig" auslösenden Grenzwert auch in diesem Bereich einzuführen. Vor diesem Hintergrund wurden von verschiedener Seite bisher Grenzwerte zwischen 0,1% werden können [13]. Es liegt in der Verantwortung des Erzeugers konventioneller Rohstoffe, transgene Einkreuzungen wirksam einzudämmen und in Form einer Produktspezifikation zu garantieren. In diesem Zusammenhang wird auch von Identitätsbewahrungsprogrammen berichtet [14], so z. B. die STS-Sojabohne. Sie wurde durch Anwendung klassischer Methoden gezüchtet und ergibt mit dem Herbizid Synchrony STS ein System, das das Wachstum der transgenen Round-Up-Ready Sojabohne unterbindet. Unter Berücksichtigung der nachfolgenden Punkte sollte es so möglich sein, Bagatellgrenzen sicher einzuhalten.

Weitere Kontaminationsmöglichkeiten treten in den lebensmittelverarbeitenden Betrieben selbst auf, vor allem, wenn sowohl GVO-haltige als auch konventionelle Rohstoffe nacheinander auf den selben Anlagen verarbeitet werden. Prozeßstufen sind bei Sojabohnen z. B. das Fördern, Mahlen, Schroten, Extrahieren, Trocknen, Rösten oder Abfüllen. Bei diesen Prozessen können Reste in den jeweiligen Anlagenteilen verbleiben, die dann in die nachfolgende Charge gelangen. Durch moderne Anlagentechnik, die z. B. Toträume oder Brückenbildung vermeidet, das Fahren sogenannter Spülchargen (die Spülcharge kann dann z. B. einer „belasteten" Partie zugeschlagen werden) oder ausreichend langer Vorlaufzeiten (z. B. bei Mahl-, Misch- und Förderanlagen) kann die Gefahr von Vermischungen reduziert werden.

Lebensmittelhersteller schätzen [12], daß Vermischungen dieser Art bei der Verarbeitung von Rohstoffen (Schüttgütern) wie z. B. Körnern, Mehlen, Schroten oder ähnlichem zwischen 1 bis 3% liegen und bei Ergreifen entsprechender Maßnahmen unter 1% gehalten werden können. Dies schließt Maßnahmen wie die getrennte Lagerung der Rohstoffe von anderen und eine unverwechselbare Kennzeichnung mit ein. Diese Einschätzung wird auch von Analysedaten eines Handelslaboratoriums [16] gestützt: Soja- und Maisverarbeitungsprodukte aus dem ökologischen Anbau wiesen GVO-Anteile von 0,1 bis 0,2% auf und waren auf Kontamination während Lagerung, Transport oder Verarbeitung zurückzuführen. Kontaminationen bei der Verarbeitung lassen sich weitestgehend ausschließen, wenn Lebensmittel auf getrennten Produktionslinien hergestellt werden. Aus der Stärkeindustrie ist das Beispiel zu nennen, wo Speisestärken in einem anderen Unternehmensbereich hergestellt werden als technische Stärken, wodurch Verschleppungen oder Verwechslungen ausgeschlossen werden.

In Anbetracht der zur Verfügung stehenden technischen und analytischen Möglichkeiten des Rohstofferzeugers und des Lebensmittelherstellers, Vermischungen mit GVO zu vermeiden bzw. zu erkennen, ist u. E. eine Bagatellgrenze in

Dr. Lutz Dehne
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Postfach 33 00 13, D-14195 Berlin

[4], 1% [5], 1–2% [6, 15], 2% [7, 8] und 3% [9–11] für Soja oder Mais vorgeschlagen bzw. für realistisch und einhaltbar erachtet. Der Versuch der Quantifizierung einer Bagatellgrenze für transgene Verunreinigungen kann zum jetzigen Zeitpunkt nur auf der Grundlage einer groben Abschätzung erfolgen, da es an Erfahrungen und repräsentativen Daten mangelt. Eine Definition scheint jedoch aus Gründen der Rechtssicherheit möglichst umgehend geboten.

Bei einer Abschätzung sind zum einen unbeabsichtigte Vermischungen zu berücksichtigen, die bei der Rohstofferzeugung und -gewinnung eintreten können. In den USA findet eine getrennte Behandlung von GVO-Soja und konventionellem Soja in der Regel nicht statt. Die Herstellung von Lebensmitteln, deren Zutaten nicht als gentechnisch verändert zu kennzeichnen sind, bedingt daher den Rohstoffbezug von Vertragsanbauern, die ausschließlich GVO-freies Saatgut einsetzen und eine strikte Trennung der Rohstoffe von der Ernte bis zu Lagerung und Transport gewährleisten können. Derartiges konventionelles Soja wird auf dem Markt angeboten. Erfahrungen einzelner Sojaverarbeiter in Deutschland geben Hinweise darauf, daß solche GVO-freien Sojabohnen ca. 0,1 bis 0,8% Verunreinigungen mit GVO aufweisen können [12]. Gemessen wurden diese Werte bei der Rohstoffeingangskontrolle mittels quantitativer PCR (die Methode ist derzeit noch nicht validiert) bzw. einem Keimungstest (Wässerung mit bzw. ohne „Roundup"-Herbizid, dessen Hauptbestandteil Glyphosphat darstellt).

Unter der Voraussetzung eines strikt getrennten Handlings konventioneller Rohstoffe sind transgene Verunreinigungen auf Auskreuzungen von benachbarten Anbaufeldern zurückzuführen (Pollentransfer). Die Höhe der Aus- bzw. Einkreuzungsraten kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen, denn sie hängt von der Pflanzenart ab und ist zudem standortspezifisch (Lage, Wetter, Isolationsabstand der Felder etc.). Am Beispiel von transgenem Raps konnte gezeigt werden, daß durch bestimmte Strategien wie z. B. Fangpflanzen bzw. Mantelsaaten, die Auskreuzungsraten deutlich reduziert der Größenordnung von 1 % als realistisch anzusehen. Dieser Grenzwert verpflichtet den Hersteller zu großer Sorgfalt bei der Herstellung von konventionellen Erzeugnissen und gibt ihm gleichzeitig Rechtssicherheit. Mit Blick auf die Verbrauchererwartung gewährleistet diese Festlegung, daß sich die Produkte in dieser Hinsicht sehr deutlich von GVO-haltigen Produkten unterscheiden. Hinsichtlich der grundsätzlichen Rechtfertigung einer Bagatellgrenze wird davon ausgegangen, daß GVO-haltige Lebensmittel kein gesundheitliches Gefahrenpotential für den Menschen beinhalten, da sie einem Genehmigungsverfahren unterworfen sind.

Die vorgeschlagene Bagatellgrenze darf sich u. E. nicht nur auf das inverkehrgebrachte Endprodukt beziehen, sondern auf jedes verwendete Vorprodukt bzw. auf jede Zutat. Andernfalls wäre es denkbar, daß von GVO stammende Zutaten verwendet werden, die aufgrund der niedrigen Einsatzmenge im Endprodukt die Bagatellgrenze unterschreiten. Dies widerspräche dem Gedanken der unbeabsichtigten bzw. unvermeidbaren Einbringung, für die die Bagatellgrenze steht, sowie den Etikettierungsvorschriften der „Novel Foods"-Verordnung für GVO in Lebensmitteln. Die „Novel Foods"-Verordnung stellt dem Lebensmittelproduzenten frei, Erzeugnisse mit einem besonderen Hinweis darauf zu versehen, daß keine GVO bei der Herstellung verwendet wurden. Für eine derartige Kennzeichnung wurde der Begriff „ohne Gentechnik" festgelegt. Eine derartige Hervorhebung setzt u. E. im Sinne der Verbrauchererwartung den lückenlosen Nachweis voraus, daß an keiner Stelle im Produktionsprozeß (von der Rohstofferzeugung bis zum fertigen Endprodukt) GVO oder daraus hergestellte oder damit behandelte Produkte eingesetzt werden. Eine Bagatellgrenze ist hierfür nicht ausreichend.

Zwischenzeitlich wurde die Ausführung einer solchen Kennzeichnung durch die Erste Verordnung zur Änderung der Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung vom 13. Oktober 1998 geregelt. Unter den Voraussetzungen des § 4 der Verordnung können Lebensmittel mit der Angabe „ohne Gentechnik" versehen werden. Auch für diese Lebensmittel wird in der Verordnung eine nicht näher definierte Bagatellgrenze für unbeabsichtigt und in unvermeidbaren Spuren ins Lebensmittel gelangte GVO-Bestandteile eingeräumt. U. E. sollte diese Grenze weit niedriger gezogen werden als für konventionelle Lebensmittel. Aus der Schweiz bekannt gewordene Vorschläge belaufen sich auf 0,1 [6] bzw. 0,2 % [8]. Analysedaten eines Handelslaboratoriums stützen diesen Bereich [16].

Literatur

1. 62. Leitsätze für Speisefette und Speiseöle, BAnz. Nr. 140a
2. Verordnung EWG Nr. 2731/75 des Rates vom 29. Oktober 1975 über die Standardqualitäten für Weichweizen, Roggen, Gerste, Mais und Hartweizen
3. Richtlinie 95/31/EG der Komission zur Festlegung spezifischer Reinheitskriterien für Süßungsmittel, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen, vom 5. Juli 1995
4. Persönliche Mitteilung aus der Lebensmittelindustrie, Baby Food-Sektor, 1998
5. Persönliche Mitteilung N. Pahne, Verband der Reformwarenhersteller, Bad Homburg, 1998
6. Persönliche Mitteilung Dr. Herrmann, Kantonales Laboratorium Basel-Stadt, 1998
7. ILSI Europe hosts Workshop on Detection Methods for Novel Foods Derived from Genetically Modified Organisms (GMOs), ILSI EUROPE Newsletter, Number 32, S. 2, 1998
8. Stellungnahme des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit, Bern, zur Deklaration von GVO-Erzeugnissen vom 24. September 1998
9. Positionspapier der Lebensmittelchemischen Gesellschaft zur Analytik gentechnisch modifizierter Lebensmittel. Lebensmittelchemie 1997; 51: 110–111
10. Positionspapier der Lebensmittelchemischen Gesellschaft zur Kennzeichnung gentechnisch modifizierter Lebensmittel. Lebensmittelchemie 1009; 52: 26
11. Draft Opinion on scientific aspects relating to the labelling of genetically modified foods and their derived products and in particular to the interpretation of the term „equivalence" as used in the regualtion (EC) 258/97 (European Commission 1997) concerning novel foods and novel food ingredients and to genetically modified soya and maize (Submitted by the SCF Novel Food Working Group, 12 September 1997)
12. Persönliche Mitteilungen aus der Lebensmittelindustrie, 1998
13. Feldmann SD et al. (1998) **Begleituntersuchungen des Landes Niedersachsen zur Freisetzung transgener, herbizidresistenter Rapspflanzen.** Bundesgesundhbl 41: 536–542
14. NN (1998) **Gentechnikfrei mit Zertifikat.** ZFL 1998; 49 (11): 52
15. Persönliche Mitteilung Dr. Willmund, Gene-Scan GmbH, Freiburg, 1998. Bei 150 Mais- und Sojaproben lag die Mehrzahl der Kontaminationen um 1 bis 2% GMO-Anteile, bei 3 Proben um 5%
16. Persönliche Mitteilung Dr. Willmund, Gene-Scan GmbH, Freiburg, 1998

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 5 • Mai 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
Arzneimittelschnellinformationen 452

Bekanntmachungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
Human-Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen (1998). Arzneimittelschnellinformationen 454

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 452–453 © Springer-Verlag 1999

Arzneimittelschnell-informationen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat unter anderem die gesetzliche Aufgabe, Arzneimittelrisiken zu erfassen und zu bewerten. Ziel der Arzneimittel-Schnellinformationen (ASI) ist es, die Fachkreise in die Erfassung von Arzneimittelrisiken miteinzubeziehen, indem diese bereits über erste Anhaltspunkte möglicher Risiken informiert und dadurch in die Lage versetzt werden, durch gezielte Beobachtung und genaue Fallberichte zur Aufklärung des vermeintlichen Arzneimittelrisikos beizutragen.

Damit dienen die ASI letztlich dazu, die Bewertung des Arzneimittelrisikos auf eine möglichst breite Erkenntnisbasis zu stützen.

Die ASI informiert daher nicht erst bei Vorliegen eines begründeten Verdachts auf ein bestimmtes Arzneimittelrisiko, sondern bereits zu einem Zeitpunkt, in dem die Verursachung der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch ein bestimmtes Arzneimittel nicht völlig unwahrscheinlich ist (Anfangsverdacht). Die frühzeitige Information der Fachkreise darf daher nicht bereits als abgeschlossene Bewertung von Nutzen und Risiko mißverstanden werden. Neben diesen Verdachtsfällen berichten die ASI auch über Entscheidungen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken und über die Zulassung von Arzneimitteln, die eine herausragende Bedeutung für die Arzneimitteltherapie haben können.

Tabelle 1
Änderungen des Zulassungstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten Juli bis Dezember 1998

Arzneimittel	Wirkstoff	PU	Änderungen *
Calcium-Sandoz 10%; Injektionslsg.	Calcium-Ionen	Novartis Consumer Health GmbH	**AWG:** Streichung folgender Anwendungsgebiete: Akute allergische Affektionen: Heuschnupfen, Urtikaria, Dermatosen: Ekzeme, Pruritus, Adjuvans bei exsudativer Diathese **NW:** In Einzelfällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. des Herz-Kreislauf-Systems (bis zum Schock) und der Atmungsorgane (bis zum Status asthmaticus) kommen **Warnhinweis:** Zu schnelle intravenöse Gabe kann das Auftreten von Nebenwirkungen auslösen.
Embolex NM; Injektionslösung	Certoparin-Na, Dihydroergotamimesilat	Novartis Pharma GmbH	**GA:** Embolex NM ist bei mikrochirurgischen und handchirurgischen Eingriffen kontraindiziert
Etopophos; Trockensubstanz	Etoposidphosphat	Bristol Arzneimittel GmbH	**NW:** Neben einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Etoposid ist auch eine Verursachung solcher Reaktionen durch Dextran möglich
Falithrom; Filmtabletten	Phenprocoumon	Hexal AG	**NW:** Gelegentlich wurden Lebererkrankungen mit und ohne Gelbsucht beobachtet. **Warnhinweis:** Kontrolle der Leberwerte
Felden 10; 20 Kapseln	Piroxicam	Pfizer GmbH	**NW:** Colitis, intestinale Strikturen, Convulsionen
Gastrax; Kapseln	Nizatidin	Asche AG	**NW:** Sehr selten tachykarde Störungen
Hexabrix 320; Injektionslsg.	Ioxaglate	Guerbert GmbH	**GA:** Myelographie
Navoban, Injektionslsg. Navoban, 5 mg; Kapseln	Tropisetron	Novartis Pharma GmbH	**NW:** Selten Überempfindlichkeitsreaktionen mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Gesichtsröte, generalisierte Urticaria, Beklemmungsgefühl in der Brust, Atemnot, akuter Bronchospasmus, Hypotension
Nizax Lilly; Kapseln Nizax Lilly mite; Kapseln	Nizatidin	Lilly Deutschland GmbH	**NW:** Sehr selten tachykarde Störungen
Penta-Ferring 250, 500; Retardtabl. Penta-Ferring; Suppositorien Penta-Ferring; Klysma	Mesalazin	Ferring GmbH	**NW:** Störung der Nierenfunktion (nephrotisches Syndrom), eosinophiles Infiltrat, Lungeninfiltrat sowie Symptome von Atemnot und Husten
Pentasa 250,500; Retardtabl. Pentasa; Suppositorien Pentasa; Klysma	Mesalazin	Ferring GmbH	**NW:** Störung der Nierenfunktion (nephrotisches Syndrom), eosinophiles Infiltrat, Lungeninfiltrat sowie Symptome von Atemnot und Husten
ProHance; Injektionslösung	Gadoteridol	Bracco-Byk Gulden	**NW:** Erbrechen, Hitzegefühl, allergieähnliche Haut- und Schleimhautreaktionen wie Hautrötung, Nesselsucht (Urticaria), Hautausschlag anderer Art, Gesichtsödem. Sehr selten können schwere anaphylaktoide Reaktionen nach Anwendung Gadolinium-haltiger Arzneimittel auftreten, in Einzelfällen Kreislaufreaktion mit Blutdruckabfall, Luftnot, Angioödem und Larynxödem
Vepefos; Trockensubstanz	Etoposidphosphat	Bristol Arzneimittel GmbH	**NW:** Neben einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Etoposid ist auch eine Verursachung solcher Reaktionen durch Dextran möglich

** Die Änderungen betreffen die angegebenen Abschnitte der Packungsbeilagen: Anwendungsgebiete (AWG), Nebenwirkungen (NW), Gegenanzeigen (GA), Wechselwirkungen (WW), Dosierung (DOS) oder das Arzneimittel insgesamt (AM). Die Änderungen und Ergänzungen wurden auf Veranlassung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte von den pharmazeutischen Unternehmern vorgenommen.*

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 454–460 © Springer-Verlag 1999

Human-Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen (1998)

Arzneimittelschnellinformationen

Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen ist in der Bundesrepublik Deutschland mit besonderen Auflagen für einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren – abgesehen von wenigen begründeten Ausnahmen – nach erstmaliger Zulassung verbunden. Diese Arzneimittel unterliegen einer fünfjährigen automatischen Verschreibungspflicht. Nach der erstmaligen Zulassung sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom pharmazeutischen Unternehmer regelmäßig Erfahrungsberichte vorzulegen, die Grundlage für Entscheidungen über eine Verlängerung der Zulassung und das Fortbestehen der Verschreibungspflicht sind. Als „neu" werden Wirkstoffe eingestuft, wenn ihre Wirkungen in dem für die Zulassung beantragten Anwendungsgebiet in der medizinischen Wissenschaft (der Bundesrepublik Deutschland) nicht allgemein bekannt sind. Dieses Kriterium gilt auch für neue Kombinationen bereits bekannter Wirkstoffe. Mit diesen Regelungen wird der Tatsache Rechnung getragen, daß bei der Markteinführung neuer Wirkstoffe die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nur an einer begrenzten Patientenzahl geprüft wurde und daß Art und Häufigkeit insbesondere seltener unerwünschter Wirkungen noch nicht hinreichend genau bekannt sind.

Zweck der Vorschrift ist, die bei der Anwendung neuer Wirkstoffe nach der Zulassung an einer großen Patientenzahl gewonnenen Erfahrungen gezielt zu sammeln. Das BfArM veröffentlicht hiermit Zusammenstellungen der neuen Wirkstoffe und der entsprechenden Arzneimittel, die unter die genannte Definition des Arzneimittelgesetzes fallen und im Jahre 1998 zugelassen wurden. Einbezogen sind auch die Arzneimittel, die in einem zentralen Verfahren der EU zugelassen wurden. Die Listen umfassen 68 Stoffe oder Stoffkombinationen. Liste A führt alphabetisch die Arzneimittel-Warenzeichen auf, dahinter die Wirkstoffe, Liste B führt die Stoffe alphabetisch auf, jeweils dahinter die Warenzeichen. In der Liste C sind die Wirkstoffe nach therapeutischen Gruppen entsprechend der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Klassifikation, Version Januar 1997) geordnet. Die Listen enthalten überwiegend Monoarzneimittel und eine geringe Zahl Arzneimittel mit neuen Kombinationen bereits bekannter Wirkstoffe aus dem humanmedizinischen Bereich. Nicht aufgeführt sind wenige Arzneimittel für besondere Anwendungsbereiche (z.B. Infusionslösungen zur Peritonealdialyse). Bereits bekannte Stoffe in neuen Anwendungsbereichen oder Anwendungsarten sind gekennzeichnet (Hinweise in eckigen Klammern). Stichtag für die Aufnahme in die Listen war der 31.12.1998. Nach dem Stichtag vorgenommene Bezeichnungsänderungen konnten bei der Erstellung nicht berücksichtigt werden.

Das BfArM bitten die Fachkreise um Aufmerksamkeit für die folgenden Arzneimittel- und Stofflisten. Wir bitten beim Einsatz dieser Arzneimittel zu berücksichtigen, daß alle Beobachtungen über unerwünschte Wirkungen dieser Arzneimittel – auch Verdachtsfälle – unabhängig von Häufigkeit und Schweregrad für das BfArM von Interesse sind für anstehende Bewertungen und Entscheidungen.

Berichtsbögen können beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, 13353 Berlin, angefordert werden oder stehen zum Ausdrucken über das Internet (http://www.bfarm.de) bereit.

Liste A

Warenzeichen und INN-Bezeichnungen der Wirkstoffe

Warenzeichen	Wirkstoffe (INN-Bezeichnung)
AccuSite	Epinephrin, Fluorouracil, Kollagen
Acecor	Temocapril
Aggrastat	Tirofiban
Aldara	Imiquimod (EU)
Allergodil	Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]
Alphagan	Brimonidin
Azelastin	Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]
Bi Predonium	Perindopril-Erbumin, Indapamid
Bi Preterax	Perindopril-Erbumin, Indapamid
Budenofalk	Budesonid [akuter Morbus Crohn mit Beteiligung des Ileum und/oder eines Teils des Colon ascendens]
Campto	Irinotecan
Celvista	Raloxifen (EU)
CoAprovel	Irbesartan, Hydrochlorothiazid (EU)
Combivir	Lamivudin, Zidovudin (EU)
Comtan	Entacapon (EU)
Comtess	Entacapon (EU)
Cosopt	Dorzolamid, Timolol
Danaparoid Thiemann	Danaparoid
Delmuno	Felodipin, Ramipril
Detrusitol	Tolterodin
Dorzolamid/Timolol CHIBRET	Timolol, Dorzolamid
Dynacil	Hydrochlorothiazid, Fosinopril
Echogen	Perflenapent
Enantone	Leuprorelin
Enantyum	Dexketoprofen-Trometamol
Evista	Raloxifen (EU)
Exelon	Rivastigmin (EU)
Famciclovir-SB	Famciclovir [Herpes genitalis]
Famvir	Famciclovir [Herpes genitalis]
Fempress Plus	Hydrochlorothiazid, Moexipril
Finasterid MSD	Finasterid [androgenetische Alopezie]
Fosinorm	Hydrochlorothiazid, Fosinopril
Imidapril Thiemann	Imidapril
Iscover	Clopidogrel (EU)
Karvezide	Irbesartan, Hydrochlorothiazid (EU)
Lacidipine	Lacidipin
Liviella	Tibolon
Lornoxicam „Nycomed"	Lornoxicam
Loxin	Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]
Lumavir	Penciclovir
Maxalt	Rizatriptan
Micardis	Telmisartan (EU)
Moexipril Plus HCT	Moexipril, Hydrochlorothiazid
Montelukast	Montekulast
Motens	Lacidipin
MultiHance	Gadobensäure
NeoRecormon	Epoetin beta (EU)
NovoNorm	Repaglinid (EU)
Oculastin	Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]
Omegaven-Fresenius	Eilecithin, Glycerol, Oel v. Hochseefischen
Optison	Perfluorpropan (EU)
Orgaran	Danaparoid
Panto-Byk	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
Pantolok	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
Pantoprazol Byk	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
Pantozol	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
Pariet Sieben	Rabeprazol
Patrex	Sildenafil (EU)
Plavix	Clopidogrel (EU)

Fortsetzung Liste A

Warenzeichen	Wirkstoffe (INN-Bezeichnung)
Pranofen SE	Pranoprofen
Pranoprofen Alcon SE	Pranoprofen
Primox Plus	Hydrochlorothiazid, Moexipril
Pritor	Telmisartan (EU)
Prograf	Tacrolimus [Induktionstherapie und Basisimmunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation in Kombination mit Corticosteroiden]
Propecia	Finasterid [androgenetische Alopezie]
Pylori-Chek	13 C-Harnstoff (EU)
Quadramet	Samarium (EU)
Quadrasa	4-Amino-2-hydroxybenzoesäure
Rebif	Interferon beta-1a (EU)
Rifun	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
Rizatriptan	Rizatriptan
Singulair	Montelukast
Sympal	Dexketoprofen-Trometamol
Tanatril	Imidapril
Tavanic	Levofloxacin
Telmisartan	Telmisartan (EU)
Telos	Lornoxicam
Tirofiban	Tirofiban
Topamax	Topiramat
Topiramat-Cilag	Topiramat
Trovan	Trovafloxacin
Trovan IV	Alatrofloxacin (EU)
Turvel	Trovafloxacin
Turvel IV	Alatrofloxacin (EU)
Unimax	Felodipin, Ramipril
Viagra	Sildenafil (EU)
Vigil	Modafinil
Viracept	Nelfinavir (EU)
Viramune	Nevirapin (EU)
Xenical	Orlistat (EU)
Zartra	Imiquimod (EU)

Liste B

INN-Bezeichnungen der Wirkstoffe und Warenzeichen

Wirkstoffe (INN-Bezeichnung)	Warenzeichen
Alatrofloxacin (EU)	Trovan IV
	Turvel IV
4-Amino-2-hydroxybenzoesäure	Quadrasa
Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]	Allergodil
	Azelastin
	Loxin
	Oculastin
Brimonidin	Alphagan
Budesonid [akuter Morbus Crohn mit Beteiligung des Ileum und/oder eines Teils des Colon ascendens]	Budenofalk
Clopidogrel (EU)	Iscover
	Plavix
Danaparoid	Danaparoid Thiemann
	Orgaran
Dexketoprofen-Trometamol	Enantyum
	Sympal
Dorzolamid, Timolol	Cosopt
	Dorzolamid/Timolol CHIBRET

Fortsetzung Liste B

Wirkstoffe (INN-Bezeichnung)	Warenzeichen
Eilecithin, Glycerol, Oel v. Hochseefischen	Omegaven-Fresenius
Entacapon (EU)	Comtan
	Comtess
Epinephrin, Fluorouracil, Kollagen	AccuSite
Epoetin beta (EU)	NeoRecormon
Famciclovir [Herpes genitalis]	Famciclovir-SB
	Famvir
Felodipin, Ramipril	Delmuno
	Unimax
Finasterid [androgenetische Alopezie]	Finasterid MSD
	Propecia
Fluorouracil, Epinephrin, Kollagen	AccuSite
Fosinopril, Hydrochlorothiazid	Dynacil
	Fosinorm
Gadobensäure	MultiHance
Glycerol, Eilecithin, Oel v. Hochseefischen	Omegaven-Fresenius
13 C-Harnstoff (EU)	Pylori-Chek
Hydrochlorothiazid, Fosinopril	Dynacil
	Fosinorm
Hydrochlorothiazid, Irbesartan (EU)	CoAprovel
	Karvezide
Hydrochlorothiazid, Moexipril	Fempress Plus
	Moexipril Plus HCT
	Primox Plus
Imidapril	Imidapril Thiemann
	Tanatril
Imiquimod (EU)	Aldara
	Zartra
Indapamid, Perindopril-Erbumin	Bi Predonium
	Bi Preterax
Interferon beta-1a (EU)	Rebif
Irbesartan, Hydrochlorothiazid (EU)	CoAprovel
	Karvezide
Irinotecan	Campto
Kollagen, Epinephrin, Fluorouracil	AccuSite
Lacidipin	Lacidipine
	Motens
Lamivudin, Zidovudin (EU)	Combivir
Leuprorelin	Enantone
Levofloxacin	Tavanic
Lornoxicam	Lornoxicam „Nycomed"
	Telos
Modafinil	Vigil
Moexipril, Hydrochlorothiazid	Fempress Plus
	Moexipril Plus HCT
	Primox Plus
Montelukast	Montelukast
	Singulair
Nelfinavir (EU)	Viracept
Nevirapin (EU)	Viramune
Oel v. Hochseefischen, Glycerol, Eilecithin	Omegaven-Fresenius
Orlistat (EU)	Xenical
Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]	Panto-Byk
	Pantolok
	Pantoprazol Byk
	Pantozol
	Rifun

Fortsetzung Liste B

Wirkstoffe (INN-Bezeichnung)	Warenzeichen
Penciclovir	Lumavir
Perflenapent	Echogen
Perfluorpropan (EU)	Optison
Perindopril-Erbumin, Indapamid	Bi Predonium
	Bi Preterax
Pranoprofen	Pranofen SE
	Pranoprofen Alcon SE
Rabeprazol	Pariet Sieben
Raloxifen (EU)	Celvista
	Evista
Ramipril, Felodipin	Delmuno
	Unimax
Repaglinid (EU)	NovoNorm
Rivastigmin (EU)	Exelon
Rizatriptan	Maxalt
Samarium (EU)	Quadramet
Sildenafil (EU)	Patrex
	Viagra
Tacrolimus	Prograf [Induktionstherapie und Basisimmunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation in Kombination mit Corticosteroiden]
Telmisartan (EU)	Micardis
	Pritor
	Telmisartan
Temocapril	Acecor
Tibolon	Liviella
Timolol, Dorzolamid	Cosopt
	Dorzolamid/Timolol CHIBRET
Tirofiban	Aggrastat
	Tirofiban
Tolterodin	Detrusitol
Topiramat	Topamax
	Topiramat-Cilag
Trovafloxacin	Trovan
	Turvel
Zidovudin, Lamivudin (EU)	Combivir

Liste C

Wirkstoffe, die 1998 neu zugelassen wurden (geordnet nach der ATC-Klassifikation)

A	**Alimentary tract and metabolism**
A02B	*Drugs for treatment of peptic ulcer*
	Pantoprazol [leichte Formen der Refluxösophagitis]
	Rabeprazol
A07E	*Intestinal antiinflammatory agents*
	4-Amino-2-hydroxybenzoesäure
	Budesonid [akuter Morbus Crohn mit Beteiligung des Ileum und/oder eines Teils des Colon ascendens]
A08A	*Antiobesity preparations, excl. diet products*
	Orlistat
A10B	*Insulins and analogues, fast-acting*
	Repaglinid

Fortsetzung Liste C

B	**Blood and blood forming organs**
B01A	*Antithrombotic agents*
	Clopidogrel
	Danaparoid
	Tirofiban
B03X	*Other antianemic preparations*
	Epoetin beta
B05B	*I. v. solutions*
	Eilecithin/Glycerol/Oel v. Hochseefischen
C	**Cardiovascular system**
C08C	*Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects*
	Lacidipin
C09A	*ACE inhibitors, plain*
	Fosinopril/Hydrochlorothiazid
	Imidapril
	Temocapril
C09B	*ACE inhibitors, combinations*
	Hydrochlorothiazid/Moexipril
	Indapamid/Perindopril-Erbumin
	Ramipril/Felodipin
C09C	*Angiotensin II antagonists, plain*
	Telmisartan
C09D	*Angiotensine II antagonists, combinations*
	Hydrochlorothiazid/Irbesartan
D	**Dermatologicals**
D11A	*Other dermatologicals preparations*
	Finasterid [androgenetische Alopezie]
G	**Genito urinary system and sex hormones**
G03D	*Progestogens*
	Tibolon
G04B	*Other urologicals, incl. antispasmodics*
	Sildenafil
	Tolterodin
J	**General antiinfectives for systemic use**
J01M	*Quinolone antibacterials*
	Alatrofloxacin
	Levofloxacin
	Trovafloxacin
J05A	*Agents affecting the virus directly*
	Famciclovir [Herpes genitalis]
	Nelfinavir
	Nevirapin
	Penciclovir
	Zidovudin/Lamivudin
L	**Antineoplastic and immunomodulating agents**
L01B	*Antimetabolites*
	Epinephrin/Fluorouracil/Kollagen
L01X	*Other antineoplastic agents*
	Irinotecan
L02A	*Hormones and related agents*
	Leuprorelin
L02B	*Hormone antagonists and related agents*
	Raloxifen

Fortsetzung Liste C

L03A	*Immunostimulating agents*
	Imiquimod
	Interferon beta-1a
L04A	*Immunosuppressive agents*
	Tacrolimus [Induktionstherapie und Basisimmunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation in Kombination mit Corticosteroiden]
M	**Musculo-skeletal system**
M01A	*Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids*
	Dexketoprofen-Trometamol
	Lornoxicam
N	**Nervous system**
N02C	*Antimigraine preparations*
	Rizatriptan
N03A	*Antiepileptics*
	Topiramat
N04	*Anti-Parkinson drugs*
	Entacapon
N06B	*Psychostimulants and nootropics*
	Modafinil
N07A	*Parasympathomimetics*
	Rivastigmin
R	**Respiratory system**
R03D	*Other anti-asthmatics for system use*
	Montelukast
S	**Sensory organs**
S01B	*Antiinflammatory agents*
	Pranoprofen
S01E	*Antiglaucoma preparations and miotics*
	Brimonidin
	Dorzolamid/Timolol
S01G	*Decongestants and antiallergics*
	Azelastin [Konjunktivitis bei Heuschnupfen]
V	**Various**
V01	*Allergens*
	Samarium
V03A	*All other therapeutic products*
	Levacetylmethadol [Substitutionstherapie]
V04C	*Other diagnostic agents*
	13 C-Harnstoff
V08C	*Magnetic resonance imaging contrast media*
	Gadobensäure
V08D	*Ultrasound contrast media*
	Perflenapent
	Perfluorpropan

1999

Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal

Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 1. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:

- Desinfektorengrundlehrgang (12.-30.4., 31.5.-18.6.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (19.4.-30.4., 7.6.-18.6.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (26.4.-28.4., 14.6.-16.6.);
- Raumdesinfektion:
  - Sachkundelehrgang (3.5.-5.5., 21.6.-23.6.),
  - Fortbildungslehrgang (6.5., 24.6.),
  - Praxislehrgang (Wiesbaden 27.3.)

Im 1. Und 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Sterilisationspersonal statt:

- Grundlehrgang Einführung in die Sterilisation (Gelsenkirchen 19.4.-23.4., Tuttlingen 17.5.-21.5.);
- „Technische/r Sterilisationsassistent/in", Fachkunde I, II und III (Gelsenkirchen, Bad Kreuznach, Tuttlingen, Dresden 2mal 2 Wochen, Termine Juni bis Oktober);
- Sachkundelehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 25.5.-27.5.);
- Fortbildungslehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 28.5.)

Im 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Bad Kreuznach statt:

- Vollsachkundelehrgang – IHK Geprüfte/r Schädlingsbekämpfer/in (in Blöcken 9 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang –Schädlingsbekämpfer/in im Gesundheits- und Vorrats schutz (in Blöcken 7 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang – Holz- und Bauten schutz (in Blöcken 6 Wochen),

alle Termine von September bis November

- Fachrechnen – Prüfungsvorbereitung (13./14.12.99),
- Technologie – Prüfungsvorbereitung (21.5./16.12.99),
- Sachkundelehrgang Pflanzenschutz mit staatl. Prüfung (29./30.9.),
- Umsetzen von Hornissen (16./17.9.),
- Gefahrgut-Seminar „Beauftragte Person" (25.10.),
- Sachkundelehrgang gem. § 5 Chemikalien verbots-VO (Inverkehrbringen giftige und sehr giftige Schädlingsbekämpfungsmittel) (27./28.9.),
- Atemschutzunterweisung (Zertifikat gem. ZH 1/701) (13.9.), Erste Hilfe bei Vergiftungen durch Schädlingsbekämpfungsmittel (ärztl. Bescheinigung (Wiesbaden 10.9.99)

Auskunft: Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz, Frankfurter Str. 8, 55545 Bad Kreuznach, Tel.: 06727/93440, Fax: 06727/934444, e-mail: fhtdsm@usa.net, Internet: www.fhtdsm.com

Desinfektionslehrgänge

Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 2. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:

- Desinfektorengrundlehrgang (9.-27.8.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (16.-27.8.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (23.-25.8.),
- Raumdesinfektion: Sachkundelehrgang (30.8.-1.9.),
- Fortbildungslehrgang (2.9.),
- Praxislehrgang (Wiesbaden 3.7.)

Mai

Marrakech/Morocco 23.-28.5.

International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers

Themen: Cancers of Immunosuppresses Hosts / Comparative Retroviral Leukemogenesis / Comparative Retroviral Immunosuppression / Virology of HIV / Virology of Animal Retroviruses / Human T-Cell Leukemia Viruses / Human Herpes Viruses / Other Immunosuppressive and Oncogenic Viruses / Cytokines and Growth Factors / Gene Rearrangement and Leukemogenesis / Signal Transduction / Tumor Suppressor Genes / Pathogenesis of HIV Disease / Pathogenesis of Animal Retroviral Diseases / Therapies for AIDS-Related Opportunistic Infections / Gene Therapy / Molecular Epidemiology of HIV and HTLV / AIDS in Africa

Auskunft: Secretariat for the International Symposium on HIV, Leukemia, and Opportunistic Cancers, c/o Harvard AIDS Institute, 651 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA, Tel.: +1/617/432-4400, Fax: +1/617/432-4545, e-mail: khensle@hsph.harvard.edu, Internet: www.hsph.harvard.edu/ Organization/hai/home_pg.html

Mailand 28.-29.5.

3. European Seminar on HIV and Hepatitis in Prison

Auskunft Scientific Institute of The German Medical Assoiation (WIAD e.V.), Godesberger Allee 54, D-53175 Bonn, Tel.: 0228/8104-155, Fax: 0228/8104-155, e-mail: WIAD.Weilandt@t-online.de

Juni

Tübingen

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen

5.-6.6.1999 Weiterbildung im Autogenen Training (AT3)

11.-12.6.1999 Methoden der Gestalttherapie; Gestalttherapie und Körper (G2)

18.-19.6.1999 Psychodrama für die Arbeit in Gruppen (T2)

Auskunft: WiT-Wissenstransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, 76872, Fax: 07071/295051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Kongreß Gesundheitsschutz 1999, „Medizinische Kommunikation und Telemedizin"

Mittwoch, 9. Juni 1999, 14.00–19.30 Uhr
Donnerstag, 10. Juni 1999, 9.00–18.00 Uhr
Ort: Pfalzbau Ludwigshafen, Berliner Straße 30, 67059 Ludwigshafen am Rhein
Veranstalter: Gesundheitsnetz Rhein-Neckar-Dreieck e.V.
Gebühren: nur Mittwoch, 9.6.: 45,- DM
nur Donnerstag, 10.6.: 250,- DM
Auskunft: Gesundheitsnetz Rhein-Neckar-Dreieck e.V., Kongreßbüro, Dr. med Bodo Schertel, Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen am Rhein, Tel.: 0621/5953115, Fax: 0621/5953119, e-mail: kontakt@GN.RND.DE, Internet: www.GN.RND.DE

= *neu aufgenommene Kongresse*

Essen 2.-6.6.
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470, Fax: 0234/509-3472, 3445, e-mail: n.brockmeyer@derma.de

Montréal/Québec/Canada 6.-10.6.
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada, Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945, e-mail: info@eventsintl.com

Jena 7.-9.6.
21. Mykotoxin-Workshop
Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) und die Gesellschaft für Mykotoxinforschung e. V. sind Veranstalter dieses Workshops mit den Schwerpunkten **Fusarientoxine** und **Ochratoxin A**.
Gebühren: Die Tagungsgebühren betragen DM 60,- für Mitglieder, DM 100,- für Nichtmitglieder und sind im Tagungsbüro zu entrichten. Anfallende Kosten für Abstracts/Proceedings werden evtl. gesondert erhoben.
Veranstaltungsort: Best Western Hotel Jena-Winzerla, Rudolstädter Str. 82, D-07745 Jena
Tagungsbüro: Registration ist am 7.6.1999 ab 8.00 Uhr im Hotel möglich.
Information: BgVV, Bereich Jena, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena, Fax: (03641)804228, Prof. Dr. habil. P. Kielstein Tel.: (03641)804240; Dr. H. Rosner Tel.: (03641)804265; Dr. Heike Köhler Tel.: (03641)804262

Bad Kissingen 14.-18.6.
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte" nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

Tampere, Finland 18.-21.6.
ECEAR'99 The Fourth European Conference on Experimental AIDS Research
Auskunft: ECEAR'99 Tampere Conference Service Ltd., Box 630, FIN-33101 Tampere, Tel.: +358-3-366 4400, Fax: +358-3-222 6440, e-mail: registration@tampereconference.fi

Gießen 21.-26.6.
Fortbildungskurs „Der Hygienebeauftragte„ nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Auskunft: Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle (iki), Frau Ritter, Siemensstr. 18, 35394 Gießen, Tel.: 0641/97905, Fax: 0641/9790534

San Diego 23.-26.6.
3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment strategies, San Diego, California, USA
Themen: Fachintegriertes Forum für Suchttherapie, Suchfolgekrankheiten sowiepräklinische und intensivmedizinische Akutversorgung von Suchtnotfällen
Auskunft: Roswitha Lohwieser, Tel.: 08191/125-433, Fax: 08191/125-600, e-mail: r.lohwieser@mi-verlag.de, Internet: http://www.mi-verlag.de

Bad Kissingen 25.-26.6.
Aufbaukurs für Hygienebeauftragte/ Hygienefachkräfte
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

Krefeld 25.-26.6.
Infektionen der oberen Luftwege (URI)
Die DGHM veranstaltet in Kooperation mit dem Berufsverband ein Fortbildungs Curriculum als „Vagabundierende Akademie" zu o. g. Thema.
Das Programm am 25.6.99: Klinik und Diagnostik bei pädiatrische URI / Diagnostik und Materialgewinnung bei Erwachsenen / Lokale Immunantwort der Atemwege / Influenzaviren / Parainfluenzaviren / Rhinoviren / Coronoaviren / Adenoviren / Respiratory syncytial virus / Herpesviren bei URI;
am 26.6.99: Streptococcus pyogenes / Haemophilus influenza u.a. Haemophilus spp. / Moraxella spp. / Bordetella spp. / Makrolide bei Uri.
Tagungsort: Hörsaal des Instituts für Pathologie im Klinikum; die Teilnehmerzahl ist auf 40 beschränkt; die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,-.
Auskunft und Anmeldung: Prof. Dr. H. Hof, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Klinikums Mannheim, Postfach 10 00 23, 68135 Mannheim, Tel.: 0621/383 2224, Fax: 0621/383 3816

San Diego 26.-28.6.
1st International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV
Themen: Clinical overviews, Investigations and Therapy, Lipodystrophy: proposing a case definition.
Auskunft: International Medical Press, 125 High Holborn, London, WC1V 6QA, UK, Tel.: +44(171)4047151, Fax: +44(171)4046946, e-mail: info@intmedpress.co.uk

Juli

Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
1.7.-2.7.1999 Weiterbildung zum Supervisor/ Praxisberater: Auswahlseminar - Wiederholung (PIV.02)
12.7.-23.7.1999 Technische Sterilisationsassistentlnnen (V ZS 2) mit erweiterter Aufgabenstellung
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universtität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel. 07071/29-76439, -75010, -76872, Fax: 07071/29-5051, e-mail:wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Birmingham/GB 4.-7.7.
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK, Tel.: +44(0)1625 664000, Fax: +44(0)1625 664156, e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

Denver 11. - 14.7.
13th Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research
Auskunft: ISSTDR Mettiun Secretariat, One Brigde Plaza, Suite 350, Fort Lee, NJ 07024, USA, Tel.: (201) 947-5545, Fax: (201) 947-8406

Ottawa 15.-18.7.
AIDS Impact 1999. Biopsychosocial Aspects of HIV infection – 4th International Conference
Themen: Beyond 2000 – HIV and the Future / Community Care – Community Settings / Economic and Development Issues / Emerging Trends – Changing Themes / End of Life – Bereavement and Grief / Global and Cultural Issues / HIV in Multi-Traumatised Populations / Indigenous Communities / Individual Challenges – Living with HIV / Innovations in HIV Education and Prevention / Interdisciplinary and Professional Issues / Legal and Ethical Issues / Mental Health and HIV / New Treatments in HIV / Policy and Strategic Development
Auskunft: AIDS Impact 1999, Canadian Psychological Association, Suite 205 – 151 Slater Street, Ottawa, Ontario K1P 5H3, Canada; Internet: www.aidsimpact.com.

August

Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers, Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

Hamburg 1.9.
Am Hygiene Institut Hamburg startet der nächste Lehrgang **„Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft"**. Die einjährige Weiterbildung erfolgt berufsbegleitend über zwei Jahre. Die Kursgebühr beträgt DM 12.880,-. Kurssekretariat: Frau Bolzendahl, Tel.: 040/42837-252, Fax: 040/42837-278.

Montréal 1.-5.9.
Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants
Auskunft: Felicissimo & Associates Inc., Global Strategies Conference, 205 Viger Avenue West, Suite 201, Montréal, Québec, Canada, H2Z 1G2, Tel.: 514/868-1999, Fax: 514/334-5200, e-mail: felicissimo@total.net, Internet: www.GlobalStrategies.org

Langen 9.-11.9.
9th International Paul-Ehrlich-Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergen Extracts
Themen: Current State of Regulation / Standardization and Quality Control of Allergenic Products / Clinical Trials with New and Established Allergen Products/ Recombinant Versus Natural Allergens / Immunomodulation and Immunotherapy
Auskunft: Prof. Dr. D. Haustein, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, D-63225 Langen, Tel.: 06103/772400, Fax: 06103/771258, e-mail: Haudi@pei.de

Hamburg 22.9.
II. Norddeutscher Workshop „Interdisziplinäre Infektiologie"
Thema: HIV Postexpositionsprophylaxe – Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen.
Auskunft: Priv.Doz. Plettenberg, Interdisziplinäre Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel.: 040/2890-2206, -2283, Fax: 040/2890-3404, e-mail: plettenberg@compuserve.com

San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Lübeck 30.9.-2.10.
Nachweis und Speziesbestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen
Veranstaltung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck in Zusammenarbeit mit dem Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) und dem Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
Informationen: Frau Jürgens, Tel.: 0451/500-2816, Frau Bruhn, Tel.: 0451/500-2795, Fax: 0451/500-2808.

Oktober

Jerusalem 3.-8.10.
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Auskunft: 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, Fax: 972 3 5140077, -5175674

Wien 11.-13.10.
3rd International Conference on Healthcare Resource Allocation for HIV/AIDS and Other Life-Threatening Illnesses
Auskunft: Conference Secretariat c/o IAPAC, 225 W. Washington, Ste. 2200, Chicago, IL 60606-3418, Fax: (312) 419-7079, e-mail: conference@iapac.org

Melbourne 12.-15.10.
16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia
Thema: Counting the Cost of Quality
Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

Lissabon 23.-27.10.
7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection
Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: ++49(0)30/2382-6900, Fax: ++49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, Internet: http:www.euro-aids99.com

November

Berlin 11.-12.11.
Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia: – New aspects of the procedure – How to prepare your dossiers
Auskunft: Dr. C. Le Tarnec, Tel.: 33(0)3 88412815 oder Ms E. Paturel, Tel.: 33(0)3 90414839, Fax: 33(0)3 88412771, e-mail: info@pheur.org

München 24.-27.11.
5. Deutscher Kongress für Infektions- und Tropenmedizin
Ständige Konferenz der Infektiologischen Fachgesellschaften (SKIF)
Themen: Erworbene Immundefizienz / moderne Erregerdiagnostik / enterale Infektionen / Erregertoxine / Malaria / Infektionen im Kindesalter und Alter / neue Infektionshypothesen / neue Impfstrategien und –entwicklungen / urogenitale Infektionen / Mykobakteriosen / SIRS / Sepsis und Schock / Reisemedizin / HIV/AIDS / aktuelle antimikrobielle Chemotherapie / importierte Infektionen/ Tropenmedizin / neues in der Hepatitistherapie / Impfungen / neue Erreger / Pilzinfektionen / sexuell übertragbare Krankheiten (STD) / resistente Infektionserreger / Parasitosen / zentralnervöse Infektionen / antivirale Therapie, Infektionsimmunologie / Trinkwasser und Infektion
Auskunft: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), c/o Campus Virchow-Klinikum der Charité, Medizin. Klinik/ Infektiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030/450536-38 oder-58, Fax: 030/45053911, e-mail: DKITM5@charite.de, Internet: http://www.DKITM5.mhn.de

Dezember

Florenz 2.-5.12.
4th International Workshop on HIV, Cells of Macrophage Lineage, and other Reservoirs
Themen: Cells and Organs Reservoirs of HIV / HIV Dynamics in Reservoirs / Role of Macrophage Tropism in the Pathogenesis of HIV Infection / Chemokines/Chemokine Receptors and HIV Replication in Macrophages / Immunological Disfunctions Driven by HIV-Infection of Macrophages / Opportunistic Infections and HIV-Infection of Macrophages / Lentiviral Infection of the Central Nervous System / Dendritic Cells and HIV Transmission / Therapy of HIV Infection in Reservoirs
Auskunft: EAC s.r.l., Corso Lodi, 24, I-20135 Milan, Tel.: +39 02 59902320, Fax: +39 02 59900758, e-mail: eacsrl@tin.it

Paris 5.-8.12.
4th International Conference on Home and Community Care for Persons Living with HIV/AIDS
Auskunft: Conference Sekretariat: DIXIT International-Paris VIH 99, 71-73, rue Victor Hugo, 92400 Courbevoie, Tel.: +33(0) 147885347, Fax: +33(0) 147885663, e-mail: gems@dixit-online.com

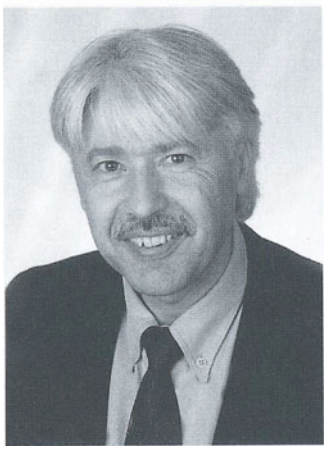
Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 465 © Springer-Verlag 1999

Entwicklung der Überlebensaussichten von Krebspatienten

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Auffassung, daß die Erkrankung an Krebs zwangsläufig ein Todesurteil bedeutet, ist weit verbreitet. Sie ist darüber hinaus mit der Meinung verknüpft, daß oft berichtete Verbesserungen bei Überlebensraten für Krebspatienten zum größten Teil auf eine Vorverlegung der Diagnose zurückgeführt werden müssen, daß aber der Zeitpunkt des Todes nicht in ein höheres Alter verschoben werden kann und dadurch nur die bekannte Krankheitsdauer verlängert wird. Da diese Meinung im Extremfall dazu führt, daß die Angebote zur Krebsfrüherkennung vielfach unzureichend genutzt bleiben, wird die Chance vergeben, durch Früherkennung die Überlebensaussichten zu verbessern oder sogar die Krebskrankheit zu heilen. Wie die Situation tatsächlich aussieht, kann nur anhand von Zahlen und Fakten gezeigt werden. Diese zu liefern, ist eine der Hauptaufgaben der Gesundheitsberichterstattung am Robert Koch-Institut.

Es gilt aber auch, zuverlässige Informationen als unerläßliche Grundlage für Entscheidungen der Gesundheitspolitik und für die Planung der Krebsforschung bereitzustellen. Deshalb hat die Dachdokumentation Krebs am Robert Koch-Institut zusammen mit dem Krebsregister des Saarlandes und mit dem Gemeinsamen Krebsregister der neuen Länder nun die Entwicklung der Überlebensraten bei Krebspatienten in Deutschland analysiert. Da man sich dabei auf die Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister stützt, ist gesichert, daß sich die gefundenen Ergebnisse auch tatsächlich auf die gesamte Bevölkerung beziehen und nicht auf eine wenig repräsentative Auswahl von Patienten einzelner Kliniken. Mit der in den



meisten Untersuchungen üblichen Beobachtung von Überlebensraten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose kann man sich nicht zufrieden geben. Deshalb bezieht sich die Analyse des Robert Koch-Instituts auf einen wesentlich längeren Zeitraum. Denn erst das Sterberisiko zehn oder noch mehr Jahre nach der Diagnose gibt Aufschluß darüber, ob Früherkennungsmaßnahmen oder neue Therapien zu einer nachhaltigen Verbesserung der Überlebensraten bei Krebspatienten geführt haben.

Die Ergebnisse dieser sehr umfangreichen Analyse sind im Schwerpunktbericht der neuen Reihe Gesundheitsberichterstattung für Deutschland „Entwicklung der Überlebensraten bei Krebspatienten in Deutschland“ [1] *soeben veröffentlicht worden. In diesem Bericht werden Ergebnisse vorgestellt, die es ermöglichen, Antworten zu finden auf die Frage nach den erreichten oder ausgebliebenen Erfolgen im Kampf gegen den Krebs. So wird dort gezeigt, daß sich für die Summe aller Krebskrankheiten in den letzten 20 bis 25 Jahren der Anteil der geheilten Patienten von 25 % auf 37 % bei Männern und von 44 % auf 49 % bei Frauen verbessert hat. Auch wenn für die meisten Krebskrankheiten die Überlebensaussichten der Patienten weitaus günstiger wurden, sind bei einigen wenigen Krebslokalisationen nachhaltige Erfolge von Therapie und Früherkennung ausgeblieben.*

Wie sich die Entwicklung der Überlebensraten im einzelnen darstellt, in welchem Altersbereich, für welche Krebskrankheit sich Überlebensraten verbessern oder verschlechtern, um welche Zeitspanne sich die Lebenserwartung durch eine Krebskrankheit verkürzt, ab wann eine Krebskrankheit als geheilt angesehen werden kann oder wie sich der Anteil der geheilten Patienten über die Zeit verändert hat, kann in der Publikation nachgelesen werden. Es ist nun zu hoffen, daß die dort vorgelegten neuen Zahlen und Fakten zur objektiven Einschätzung und zur Verbesserung der Situation beitragen.

Ihr Dieter Schön

[1] Dieter Schön, Joachim Bertz, Bernd Görsch, Jörg Haberland, Hartwig Ziegler, Christa Stegmaier, Bettina Eisinger, Roland Stabenow: „Entwicklung der Überlebensraten bei Krebspatienten in Deutschland“, Schwerpunktbericht Gesundheitsberichterstattung für Deutschland, Robert Koch-Institut Berlin, 1999

Dieter Schön
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 466–470 © Springer-Verlag 1999

Th. Blaha[1] · K. Stöhr[2]
[1] University of Minnesota, St. Paul • [2] World Health Organization, Genf

Lebensmittelsicherheit als Kontinuum von der landwirtschaftlichen Urproduktion bis zum Verzehr

Zusammenfassung

Die landwirtschaftliche Produktion wird in den kommenden Jahren und Jahrzehnten tiefgreifende Veränderungen vom quantitätsorientierten Tierproduzenten hin zum qualitätsorientierten Zulieferer der Produktionskette zur Herstellung von Lebensmitteln tierischen Ursprungs erfahren. Diese Veränderungen sind Herausforderung und Chance zugleich für die Tierproduzenten, für die Schlacht- und Fleischverarbeitungsbranche, für die vor- und nachgelagerte Industrie der Landwirtschaft sowie für den tierärztlichen Berufsstand. Es werden im folgenden die epidemiologischen Methoden beschrieben, die es einzusetzen gilt, um lückenlose Herkunftsnachweise, Monitoringsysteme und molekularbiologische Diagnostik für „tracing-back" und „tracing-forth" als permanente, produktionsbegleitende Maßnahmen installieren zu können, die Lebensmittelsicherheit und Lebensmittelqualität als untrennbare Komponenten eines Kontinuums durch die gesamte Lebensmittelproduktionskette garantieren.

Seit den ersten Forderungen nach einem staatlich kontrollierten „ganzheitlichen Gesundheitsschutz" für Mensch und Tier einschließlich der Fleischbeschau von Johann Peter Frank Ende des 18. Jahrhunderts und den bahnbrechenden Arbeiten von Küchenmeister (Dresden), Herbst (Göttingen), Leidy (Philadelphia) und vielen anderen, besonders aber von Robert von Ostertag (Berlin) hat sich die Lebensmittelsicherheit und der Schutz vor Zoonosen stetig verbessert. Die wichtigsten Zoonosen und lebensmittel-assoziierten Infektionen wie Tuberkulose, Brucellose, Trichinellose, Bandwurmbefall u.a. sind in den entwickelten Ländern entweder eradiziert oder nahezu lückenlos unter Kontrolle. Den zweifelsfrei größten Anteil an der Tatsache, daß Fleischverzehr heute, wenn das Fleisch nach den gesetzlichen Bestimmungen gewonnen und vom Verbraucher hygienebewußt behandelt und gekocht oder gebraten wird, kaum ein Gesundheitsrisiko darstellt, haben die amtliche Schlachttier- und Fleischuntersuchung und die allgemeine Hebung des technologischen Standards (besonders die konsequente Kühlung) in der Fleischgewinnung und -verarbeitung. Insgesamt können Lebensmittel tierischer Herkunft hinsichtlich der „klassischen" lebensmittelassoziierten Gesundheitsrisiken in aller Regel als weitgehend gesundheitlich unbedenklich angesehen werden, wobei die ständige Anhebung des Standards der allgemeinen Lebensmittelhygiene wie die Einführung von bakteriologischen Stufenkontrollen und des HACCP-Konzeptes in den Bereichen der Schlachtung von Tieren und der Verarbeitung der Produkte wesentliche Meilensteine darstellen.

„Lebensmittel tierischer Herkunft können heute in Deutschland als weitgehend gesundheitlich unbedenklich angesehen werden. Zoonoseerreger aus klinisch gesunden Tierbeständen stellen jedoch unter den herrschenden intensiven Bedingungen ein neu aufkommendes Gesundheitsrisiko dar."

Der Mitte der 80er Jahre einsetzende steile Anstieg der Salmonella-Enteritidis-Erkrankungen beim Menschen hat aber recht drastisch gezeigt, daß Zoonoseerreger aus klinisch gesunden Tierbeständen unter den heute wesentlich intensiveren Lebensmittelproduktions- und -distributionbedingungen ein ernst

Prof. Thomas Blaha
DVM, Ph.D., University of Minnesota,
College of Veterinary Medicine,
Department of Clinical and Population Sciences,
1988 Fitch Avenue, St. Paul, MN 55108, USA

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 466–470 © Springer-Verlag 1999

Th. Blaha · K. Stöhr

Food safety as continuum from food production to consumption

Summary

In the years to come, drastic changes will take place in livestock production, the major characteristic of which is the transition from a quantity-oriented supply production to a quality-driven market production. These changes are both challenge and opportunity for livestock producers, for the packing and processing industry as well as for the allied industries and the veterinary profession. The paper describes the epidemiological methods which need to be applied for tracing back of products, monitoring systems, molecular diagnostics for tracing back and forth of outbreaks, which are to be implemented permanently into food production chains so that food security can be guaranteed as contiunuum throughout the entire food chain.

zu nehmendes sogenanntes „emerging" Gesundheitsrisiko darstellen.

Die Europäische Union hat mit der „Zoonosenrichtlinie" (92/117 EWG) sowie mit der Schaffung des „Gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums für die Epidemiologie der Zoonosen" mit Sitz am Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizing (BgVV) in Berlin wichtige Schritte zur weiteren Verbesserung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes eingeleitet.

Im folgenden wird die gegenwärtige Situation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes analysiert und aufgezeigt, welche weiteren Maßnahmen besonders in der landwirtschaftlichen Urproduktion für erforderlich gehalten werden.

Landwirtschaft im Umbruch

In den letzten zwei Jahrzehnten unseres Jahrhunderts haben sich Veränderungen in der Landwirtschaft der entwickelten Länder vollzogen, welche die der vorangegangenen 100 Jahre bei weitem übertreffen, und die sich im nächsten Jahrhundert mit noch höherem Tempo fortsetzen werden.

Im folgenden wird das Dilemma, in dem sich die Landwirtschaft der sogenannten ersten Welt befindet, kurz skizziert:

- Der hochgradig konsolidierten Lebensmittelindustrie steht in den meisten Ländern eine weitgehend unorganisiert diversifizierte Landwirtschaft gegenüber, die auf Änderungen des Marktes (wirtschaftliche Bedingungen, Qualitätsanforderungen) kaum reagieren kann.
- Die Idee des zu schützenden und zu subventionierenden „Nährstands" zerbröckelt (WTO, EU, NAFTA etc.), d.h. die Garantie, daß im Prinzip alles das, was produziert wird, auch abgenommen wird, geht verloren.
- Der Übergang von quantitätsorientierter Versorgungs-Produktion zu qualitätsorientierter Marktproduktion ist rapide, aber Landwirte beginnen nur langsam zu akzeptieren, daß sie Teil der Lebensmittelproduktionskette sind.
- Unternehmerisch- und marktorientierte landwirtschaftliche Betriebe wachsen, während kleinere, traditionelle landwirtschaftliche Produzenten sich als Opfer einer „falschen" Agrarpolitik empfinden, wodurch der Wille und die Fähigkeit, sich der Marktorientierung durch z.B. die Einbindung in vertikale Verbundsysteme anzupassen, nicht gerade gefördert wird.

„Das heute allgemein vorherrschende Verständnis von Landwirtschaft idyllisiert und emotionalisiert in der Regel. Es spiegelt das Gegenteil wider von dem, was der bereits seit längerem ablaufende dramatische Strukturwandel hervorbringt."

- Der urbane Mensch fordert einerseits vehement den idyllischen Bauernhof, wird aber nicht darüber aufgeklärt, daß seine berechtigten Forderungen nach höchster Qualität und Lebensmittelsicherheit mit Standardisierung der Arbeitsabläufe und Produkthaftung durch den traditionellen Bauernhof nicht per se realisierbar sind.
- Die „moderne Tierhaltung" wird kritiklos für Negativerscheinungen wie BSE, E. coli O157:H7-, Salmonella- und Campylobacter-Infektionen verantwortlich gemacht. Die verfügbaren epidemiologischen Daten zu den Lebensmittelinfektionen lassen aber weniger auf Korrelation von „Modernität" der Tierproduktion und Tierbestandsgröße mit der Häufigkeit von Lebensmittelinfektionen schließen, vielmehr ist anzunehmen, daß die agrarischen Ausgangsprodukte nicht häufiger kontaminiert sind als früher. Kontaminationen können sich heute aber durch die Industrialisierung einer der Landwirtschaft nachgelagerten Verarbeitung und Distribution der Lebensmittel exponentiell vervielfachen. Spektakuläre Ausbrüche sind die Folge. Größere Bestände bergen natürlich die Gefahr, daß Hygienemängel sich auf jeweils größere Tiergruppen negativ auswirken, sie bieten aber auch wesentlich bessere Voraus-

setzungen, um standardisierte Qualitätssicherungssysteme durchzusetzen.

„Weniger, aber größere Tierbestände und Anbauflächen, standardisierte Arbeitsabläufe in Tier- und Pflanzenproduktion sowie die Anwendung von Bio- und Gentechnologie und moderner Datenerfassung und -verarbeitung sind Folge des Strukturwandels."

Lebensmittelsicherheit im Umbruch

Die amtliche Fleischbeschau, in Europa ca. 100 Jahre alt, hat den bedeutendsten Anteil daran, daß das Lebensmittel Fleisch immer sicherer geworden ist. Auch heute ist sie ein unverzichtbarer Bestandteil des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, muß aber durch die konsequente Einführung und Umsetzung des HACCP-Konzeptes und durch sogenannte pre-harvest food safety Maßnahmen ergänzt werden. Deshalb sind zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit zunehmend auch zielgerichtete Maßnahmen in der landwirtschaftlichen Tierproduktion erforderlich, um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß Lebensmittelsicherheit und Qualitätsproduktion nur als Kontinuum von der landwirtschaftlichen Urproduktion bis zum Verzehr der Lebensmittel zu garantieren ist.

Die wichtigsten Gründe hierfür sind:

- Die traditionelle Fleischbeschau kann die meisten der heute relevanten lebensmittelassoziierten Gesundheitsrisiken für den Menschen (chemische und pharmakologische Rückstände, Erreger wie Salmonellen, E. coli, Campylobacter sowie Mykotoxine usw.) nicht identifizieren. Darüber hinaus sind die traditionelle Fleischbeschau und andere Kontrollverfahren gegen Ende eines Produktionsprozesses (Entfernung von für die menschliche Ernährung ungeeigneten Ausgangsprodukten z.B. Schlachtkörper von erkrankten Tieren) aus der Nahrungskette im Sinne des modernen Qualitätsmanagements ohnehin eine „zu spät" kommende Maßnahme, denn sie ist nicht auf Fehlervermeidung im vorangegangenen Produktionsprozeß, sondern auf Aussonderung von Fehlprodukten nach deren Entstehung orientiert.
- Der Verbraucher ist in zunehmendem Maße verunsichert, da die Industrialisierung der Lebensmittelproduktion und die „Urbanisierung" der Lebensmittelversorgung zu mehr Massenausbrüchen von Lebensmittelinfektionen führt, und er daher annimmt, daß Lebensmitteln immer weniger „getraut" werden kann. Dabei wird wegen der immer größer werdenden Entfernung des urbanen Menschen von der landwirtschaftlichen Urproduktion und dem damit Nichtmehrwissen, wo Fleisch, Milch und Eier ihren Ursprung haben, dem, was der Landwirt tut, das größte Mißtrauen entgegengebracht.
- Die Anwendung antibiotisch wirksamer Substanzen in der Landwirtschaft wird immer häufiger kritisch hinterfragt. Nicht nur die Kritik der World Health Organization (WHO) an den gegenwärtigen Praktiken der Tierproduktion wegen des angenommenen Beitrags der Verwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft zu den in der Humanmedizin sich häufenden bakteriellen Resistenzen, sondern auch die sich mehrenden freiwilligen Verzichte auf den Gebrauch von antibiotisch wirkenden Leistungsförderern (Schweden, Dänemark, Schweiz) schüren die öffentliche Diskussion über Antibiotika in der Tierproduktion.
- Aspekte der Lebensmittelsicherheit werden in zunehmendem Maße national und international als Marketing-Instrumente eingesetzt. Beispiele hierfür sind Schweden und Finnland, die als eine der Bedingungen für ihren Beitritt zur Europäischen Union das Recht, Salmonellenfreiheitszertifikate bei jedem Lebensmittelimport fordern zu dürfen, durchgesetzt haben, und Dänemark mit seinem gut vermarkteten Salmonellen-Kontrollprogramm von der Urproduktion bis zur Verarbeitung von Schweinefleisch.
- In zunehmendem Maße wünscht der Verbraucher frische Produkte, ohne darüber aufgeklärt zu werden, daß die meisten Be- und Verarbeitungsprozesse (Reinigen, Konservieren, Verpacken, Kühlen usw.) außer zu einer besseren Haltbarkeit auch zu einer Reduktion potentieller Keimbelastungen führen. Ein besonderes Schlaglicht auf die Verkennung tatsächlicher Risiken werfen die Bestrebungen, sogenannte Vorzugsmilch (d.h. Milch ab Hof ohne Pasteurisierung) ausgerechnet in Kindergärten zu verteilen, da man annimmt, daß dieses „naturbelassene" Produkt besonders wertvoll für Kinder ist.
- Akzeptable Ein-Schritt-Dekontaminationstechnologien am Ende eines Produktionsprozesses wie die Bestrahlung gegen bakterielle Lebensmittelkontaminationen werden in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung stehen. Und selbst wenn sie Eingang in die Produktionsroutine finden, werden sie die Notwendigkeit einer „sauberen" und hygienisch einwandfreien Produktion in den vorgelagerten Produktionsstufen nicht ersetzen, so wie die Pasteurisierung der Milch nicht dazu geführt hat, daß die Hygiene der Milchgewinnung vernachlässigt wird.

„Den bisher praktizierten Lebensmittelhygiene-Maßnahmen von der Schlachtung bis zur Ladentheke müssen Maßnahmen zur Lebensmittelsicherheit auch in der landwirtschaftlichen Urproduktion hinzugefügt werden."

Die Majorität der Ursachen für das wachsende Mißtrauen des Verbrauchers den Lebensmitteln tierischen Ursprungs gegenüber und die Gründe für die Notwendigkeit des Überdenkens der traditionellen Maßnahmen zur Gewährleistung einer optimalen Lebenssicherheit liegen also in den der Verarbeitung vorgelagerten Bereichen (fehlende Standardisierung der Prozesse, Schädlings- und Pflanzenschutzchemikalien, latente Infektionen in den Nutztierbeständen, Arzneimitteleinsatz, Futtermittelzusätze usw.). Damit wird deutlich, daß den

bisher praktizierten Lebensmittelhygiene-Maßnahmen von der Schlachtung bis zur Ladentheke (amtliche Fleischuntersuchung, bakteriologische Stufenkontrollen, Kühlkette usw.) Maßnahmen zur Lebensmittelsicherheit auch in der landwirtschaftlichen Urproduktion hinzugefügt werden müssen. Ein nicht zu unterschätzender Trend ist, daß das Konzept der ausschließlichen staatlichen Verantwortung für die Lebensmittelsicherheit schrittweise verlassen wird und durch Eigenkontrollen der Industrie ergänzt wird. Die staatliche Kontrolle wird in zunehmendem Masse zur „Kontrolle der Kontrolle".

Epidemiologische Überwachung

Die in den einzelnen Regionen der Welt weit voneinander abweichend entwickelten und gewachsenen Konglomerate von unterschiedlichsten epidemiologischen Überwachungssystemen haben eines gemeinsam: sie verfügen über eine enorme Menge von Daten, die, da weitgehend unabhängig voneinander erhoben, nur begrenzt verwertbar sind. Die gegenwärtigen Datenquellen befinden sich auf unterschiedlichen Ebenen der Datenhierarchie, die in aller Regel den unterschiedlichsten Verantwortungsbereichen zugeordnet sind. Die Verknüpfung von Daten wird dadurch erschwert, wenn nicht sogar unmöglich. Folgende Ebenen liefern (meist passive) Daten, die direkt oder indirekt zu einer Art epidemiologischer Überwachung beitragen:

1) Ärztliche und tierärztliche Praxen und diagnostische Einrichtungen liefern Daten über human- und veterinärmedizinisch meldepflichtige Krankheiten, die allein nicht aussagekräftig genug sind, um komplette epidemiologische Einschätzungen und Schlußfolgerungen für sinnvolle Verhütungsmaßnahmen zuzulassen.
2) Auf dem Gebiet der Lebensmittelproduktion bieten die Daten der Schlachthöfe, Molkereien und der Fleischverarbeitung komprimiertere Daten als die der Nutztierbestände, wobei die Daten der amtlichen Fleischuntersuchung einschließlich der amtlichen bakteriologischen Untersuchung bei Krankschlachtungen nur wenig Aussagen zum Vorkommen von Zoonoseerregern zulassen. Mehr Informationen liefern Untersuchungsergebnisse im Rahmen von bakteriologischen Stufenkontrollen. Leider sind diese in aller Regel als unternehmensinterne Daten allgemeinen epidemiologischen Analysen nicht zugänglich.
3) Vertikal koordinierte Produktionsketten, die das Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP), Good Manufacturing Practice (GMP) und Qualitätssicherungssysteme anwenden oder einführen verfügen über stetig wachsende Datenbänke, die im Falle der Offenlegung eine wertvolle Datenquelle für planvolle Überwachungsstrategien sein könnten,
4) nationale Datenerfassung unter Nutzung der Daten aus 1. bis 3., z.B. durch das Robert Koch-Institut und das BgVV in Deutschland, das Nationale Zoonosenzentrum in Dänemark und die Centers of Disease Control and Prevention (CDC) in den USA,
5) Datenerfassung auf der Ebene von Freihandelszonen (z.B. Gemeinschaftliches Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen auf der Grundlage der EU-Richtlinie 92/117/EWG) oder von geographischen Regionen wie die Pan-American Health Organization (PAHO),
6) globale Datenerfassung durch die Bemühungen internationaler Organisationen wie die WHO, die Welternährungsorganisation (FAO) und das Internationale Tierseuchenamt O.I.E. (Datenbanken wie z.B. ENTERNET).

Generell läßt sich einschätzen, daß die derzeitigen Systeme fast ausschließlich retrospektiv sind, und daß z.B. die Daten der Erregerisolate von Tieren und Pflanzen einerseits und die von Lebensmitteln und Menschen andererseits nur selten kompatibel sind, denn die Erregerisolate von Tieren sind in aller Regel von Sektionen verendeter Tiere, d.h. die latenten Infektionen der Nutztiere mit Zoonoseerregern, die in die Lebensmittelkette einmünden, kaum erfaßt. Ohne die Anwendung molekular-biologischer Subtypisierungsmethoden ist mit den heute verfügbaren Daten epidemiologisches „tracing-back and -forth" nur sehr begrenzt möglich. Darüber hinaus ist die derzeitige Überwachung fast ausschließlich horizontal und nicht vertikal organisiert.

Was getan werden muß

Zur Verbesserung der Konzepte und Methoden zur Senkung lebensmittelassoziierter Risiken für die menschliche Gesundheit und zur Erzielung einer wettbewerbsfähigen, ständig steigerbaren Qualität von Lebensmitteln sind im wesentlichen folgende Maßnahmen umzusetzen:

- Herkunftsnachweise für jegliche Zulieferungen von Zwischen- und Endprodukten für die Lebensmittelindustrie, wobei die zumindest für Wirtschafts- und Handelsblöcke harmonisierte und fälschungssichere Urproduktidentifikation die am dringendsten umzusetzende Maßnahme besonders in der Nutztierproduktion ist,
- durchgängige Qualitätssicherungssysteme sowie Standardisierung und Zertifizierung von vertikal koordinierten Produktionsprozessen,
- Anwendung der Prinzipien des HACCP-Konzeptes von der landwirtschaftlichen Produktion bis zum Einzelhandel,
- Aktualisierung und Koordinierung der derzeitigen epidemiologischen Überwachungssyteme.
- Ausbildung und Training in „pre-harvest food safety" (=lebensmittelhygienisch relevante Maßnahmen in Tier- und Pflanzenproduktion).

Zur Aktualisierung und Koordinierung der epidemiologischen Überwachung müssen schrittweise folgende Problemfelder in Angriff genommen werden:

- Schaffung von Konsens über Methoden der Nachweisverfahren, besonders bei der Erregerisolierung, -typisierung und -subtypisierung),
- Harmonisierung der Erfassung und Auswertung von humanmedizinischen, veterinärmedizinischen und landwirtschaftlichen Daten,

- Erarbeitung von statistisch begründeten Stichprobenstrategien und -plänen für produktionsstufenübergreifende Qualitätssicherungssyteme, die auf dem HACCP Prinzip beruhen, wie z.B. das Dänische „National Salmonella Control Program",
- Verwendung von molekularen Subtypisierungen wie z.B. die Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) in dem Pilotprojekt des U.S.-amerikanischen Centers of Disease Control and Prevention (CDC) zur nationalen Überwachung und Aufklärung von Infektketten.

Die Problemkreise, die im Tierbestand bearbeitet werden müssen, sind:

- Rückstandsvermeidung im Bestand statt Rückstandsuntersuchung an Schlachtkörpern, Eiern und Milch,
- Aufbau von trichinen- und toxoplasmenfreien Schweinebeständen mit Überwachung,
- schrittweise Reduzierung des Eintrages von Salmonellen, enterohaemorrhagischen E. coli, Campylobacter, Yersinien und Listerien durch Schlachttiere und andere landwirtschaftliche Ausgangsprodukte in die Lebensmittelproduktonskette,
- Garantie der Anwendung von Antibiotika in der Tierproduktion nach den Prinzipien des „prudent use of antibiotics" entsprechend der 1997 von der WHO vorgeschlagenen Definition: „Maximierung der therapeutischen Wirkung bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos der Entstehung von Resistenzen".

Zur Erreichung dieser Zielstellung müssen schrittweise folgende Maßnahmen in der landwirtschaftlichen Produktion umgesetzt werden:

- Einführung von Good Manufacturing Practices (GMP) und Festlegung von Standard Operating Procedures (SOP's) unabhängig von der Größe der Produktionseinheiten. Um auch kleinen und mittelgroßen landwirtschaftlichen Betrieben zu ermöglichen, standardisierte Verfahren der Produktion von Lebensmittelausgangsprodukten anzuwenden, sind horizontale und vertikale Verbundsysteme zu fördern.
- Einführung des HACCP (Hazard Critical Control Points) Konzeptes im Tierbestand, wobei es darauf ankommt, dieses kompatibel mit den nachgelagerten Stufen der jeweiligen Lebensmittelproduktionskette zu gestalten.
- Einführung von Tiergesundheitsmanagement statt nur Therapie von Tiererkrankungen und Prophylaxemaßnahmen zur Verhinderung von bestandsspezifischen Gesundheitsproblemen. Dabei wird Tiergesundheitsmanagement definiert als: Das systematische Planen und Umsetzungen von organisatorischen, produktionstechnischen, hygienischen und veterinärmedizinischen Massnahmen einschließlich der Minimierung von Antibiotika auf erforderliche Behandlung von bakteriellen Erkrankungen und der Eliminierung und Reduzierung von zoonotischen Erregern, die keine Tierkrankheiten verursachen – entscheidend dabei ist, daß die Maßnahmen für alle Tierbestände, die zu einer vertikalen Produktionskette gehören, so abzustimmen sind, daß die weiterverarbeitende Industrie mit einem weitgehend standardisierten Ausgangsprodukt arbeiten kann.
- Aufbau von Informations-Rückmeldesystemen, die sowohl als Managementinstrument dienen, als auch zur dringend zu fordernden Transparenz der Produktion von Lebensmitteln beitragen.
- Schrittweise Anwendung von Zertifizierungen mit internen und externen Audits auch in der landwirtschaftlichen Produktion.

All diese Maßnahmen sind nicht über Nacht und überall zur gleichen Zeit umsetzbar, und es bedarf einer hinreichend gut abgestimmten Strategie in der deutschen Landwirtschaft. Die anzustrebenden Veränderungen sollten nicht nur durch staatliche Reglementierung, sondern auch durch systematische „Ausnutzung" der Kräfte des freien Marktes realisiert werden. Ein einheitliches nationales Konzept wird sich nur für die Grundprinzipien durchsetzen lassen, zur konkreten „vor Ort"-Umsetzung der Grundprinzipien ist der Aufbau von Lebensmittelproduktionsketten, welche die oben genannten Maßnahmen von der Urproduktion bis zur Ladentheke schrittweise einführen, anzustreben. Solche Lebensmittelproduktionsketten werden nicht nur einen Marktvorteil erzielen, sondern sie werden auch als Pilotprojekte anderen Gruppen den Weg zu einer erfolgreichen Produktion von begehrten und sicheren Lebensmitteln aufzeigen. Der Staat hat dann „nur" noch die Aufgabe der Kontrolle der Eigenkontrolle und der Absicherung der Glaubhaftigkeit der angewendeten Zertifizierungsmethoden.

Literatur

1. BgVV (1996) . **Fragen und Antworten zum HACCP-Konzept.** Merkblatt. Eine Information des BgVV. Abgedruckt auch in Fleischwirtschaft 76: 1312–1314
2. Blaha Th (1997) **Pre-harvest food safety and slaughter perspectives. In: Contamination of animal products: risks and prevention.** Rev Sci Tech Off Int Epiz 16 (2): 489–495
3. EG (1989) **Richtlinie des Rates vom 14. Juni 1989 über die amtliche Lebensmittelüberwachung (89/397/EWG).** Abl. Nr. L 186/23
4. EG (1993) **Richtlinie des Rates 93/43/EWG über Lebensmittelhygiene vom 14. Juni 1993.** Abl. Nr. L 175/1
5. Großklaus D (1994) **Gesunde Tiere – gesunde Lebensmittel – gesunde Menschen.** Dtsch Tierärztl Wschr 101: 252–254
6. Mossel DAA, Corry JEL, Struijk CB, Baird RM (1995) **Essentials of the Microbiology of Foods. A Textbook for Advanced Studies.** Wiley & Sons, Std., Chichester
7. Mossel DAA, Struijk CB (1992) **The contribution of microbial ecology to management and monitoring of the safety, quality and acceptability (SQA) of foods.** J Appl Bacteriol [Suppl] 73: 1S–22S
8. Sinell HJ, Meyer H (Hrsg) (1996) **HACCP in der Praxis: Lebensmittelsicherheit.** Behr's, Hamburg
9. Untermann F (1995) **Das HACCP-Konzept: Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung.** Mitt Gebiete der Lebensmitt Hyg 86: 566–573
10. Untermann F (1996) **Das HACCP-Konzept im Codex Alimentarius.** Mitt Gebiete der Lebensmitt Hyg 87: 631–647
11. Untermann F, Jakob P, Stephan R (1996) **35 Jahre HACCP-System. Vom NASA-Konzept bis zu Definitionen des Codex Alimentarius.** Fleischwirtschaft 76: 589–594

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 471–478 © Springer-Verlag 1999

W. Thierfelder[1] · Ch. Seher[1] · R. Dortschy[1] · S. Engel[2]
[1] Robert Koch-Institut, Berlin • [2] Dermatologische Universitätsklinik der Charité, Berlin

Abnahme der Spermaqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften

Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden Untersuchungs- und Spermiogrammbefunde von 3821 Männern erhoben. Die Daten stammen aus dem Einzugsbereich der Andrologischen Abteilung der Universitätsklinik Leipzig. Es sollte untersucht werden, ob bei Patienten ohne anamnestische oder klinische Befunde eine Verschlechterung der Spermaqualität innerhalb der Untersuchungsjahre 1985 bis 1996 eingetreten ist. Weiterhin sollten Aussagen über eine mögliche Abhängigkeit der Spermiogrammbefunde vom Geburtsjahr gewonnen werden. Innerhalb der Gruppe der 25–34jährigen (n=1650) haben sich von 1985 bis 1996 die absolute Spermienzahl von 195 Mio auf 138 Mio, die Spermienkonzentration von 79,7 auf 52,6 Mio/ml und der Anteil morphologisch normaler Spermien von 64,6% auf 59,6% signifikant (p<0,001) verringert. Mit steigendem Geburtsjahr nahmen sowohl Spermienzahl als auch Spermienkonzentration ab. Die Ursachen für die beobachtete Abnahme bleiben ungeklärt.

Obwohl die gestörte Fertilität des Mannes kein neues Problem ist, erscheint die Zahl von ca. 1 Million ungewollt kinderlosern Partnerschaften [1] (hochgerechnet auf Deutschland nach der Wiedervereinigung) in der Bundesrepublik doch bedenklich. Nach bisherigen Erfahrungen wird der Anteil der Männer an der ungewollten Kinderlosigkeit mit 40 bis 50% angesetzt [2]. Es ist seit langem bekannt, daß bestimmte Krankheiten, wie beispielsweise Maldescensus testis, Orchitis, Epididymitis und Varikozele die Fertilität negativ beeinflussen können. Ebensowenig neu ist, daß viele Patienten in die andrologische Sprechstunde kommen, denen keine plausible Ursache zu einer diagnostizierten Fertilitätsstörung zugeordnet werden kann.

In Analogie zu den an Fischen, Reptilien und Vögeln beobachteten auffälligen Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit und des Sexualverhaltens, die der Umweltbelastung durch Stoffe mit hormonähnlicher Wirkung zugeschrieben werden, könnten entsprechende Effekte auch für den Menschen gegeben sein. Die wohl bekannteste Zusammenstellung von Chemikalien mit hormonähnlichen Wirkungen wurde 1993 von Colborn zusammengetragen [3]. Für die darin aufgeführten fast 50 Industriechemikalien wurden hormonähnliche Wirkungen nachgewiesen, wobei die Daten unterschiedlichsten experimentellen Bedingungen entstammten (Übersicht bei [4]). Als Folgerung daraus wurde postuliert, daß diese Chemikalien in Abhängigkeit von der gegebenen Umweltbelastung, also letztlich von der vorliegenden Konzentration und der stoff- oder substratabhängigen Wirkung zumindest in das Hormonsystem von Wildtieren eingreifen könnten [3].

Stand der Forschung

Der aktuelle Wissensstand läßt es jedoch nicht zu, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Belastung mit Xenohormonen und einer Verschlechterung von Basisparametern der männlichen Fertilität beim Menschen herzustellen bzw. zu beweisen [5]. Hierfür wären die jeweiligen Expositionsdaten aus dem pränatalen bzw. frühen postnatalen Lebensabschnitt erforderlich.

Ein allgemeiner Rückgang der Spermienkonzentration in Abhängigkeit vom Geburtsjahrgang wurde erstmals von Carlsen 1992 [6] in einer Metaanalyse beschrieben (Rückgang von 113 Mio/ml im Jahre 1940 auf 66 Mio/ml im Jahre 1990), die in der Folge immer wieder Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen wurde. Aber auch neuere

Dr. W. Thierfelder
Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 80,
D-13302 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 471–478 © Springer-Verlag 1999

W. Thierfelder · Ch. Seher · R. Dortschy · S. Engel

Decline of sperm quality in healthy men living in childless partnerships

Summary

In a retrospective study examination- and spermiogram-data were collected from 3821 men. The data came from the vicinity of the andrological department of the Leipzig university-clinic. It should be examined, whether first-examined patients without anamnestic or abnormal clinical findings did show a deterioration of the sperm-quality within the examination-years 1985 to 1996. Furtheron information should be collected concerning a possible dependence of the spermiogram data from the year of birth. Within the group of the 25 to 34 year old men (n=1650) in the time frame from 1985 until 1996 the absolute sperm count of 195 millions changed to 138 millions, the sperm concentration of 79,7 was reduced to 52,6 Mio/ml and the fraction of morphological normal sperm was diminished from 64,6% to 59,6% (all results with p<0,001). With increasing birth-year sperm count as well as sperm concentration decreased. The causes for the observed decrease remain unresolved.

Arbeiten belegen einen möglichen Abwärtstrend bei den Basisparametern der männlichen Fertilität [7, 8], wobei die – nach gegenwärtiger Kenntnis – fertilitätsrelevanten Grenzwerte nicht berührt werden. Interessanterweise existieren hierbei offenbar regionale Unterschiede [9, 10]. Auch amerikanische Wissenschaftler stellten signifikante Differenzen zwischen den Spermienzahlen in drei Großstädten der USA fest [11]. Demgegenüber stehen Longitudinalstudien, in denen keine Veränderung der Spermienzahlen registriert wurde [12, 13]. In der Literatur finden sich vorrangig Gegenüberstellungen der Ergebnisse von Spermauntersuchungen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb einer Kohorte [14–16]. Diese stammen weitgehend von Männern aus kinderlosen Partnerschaften, bzw. von Patienten aus andrologischen Ambulanzen, wie auch die der jüngsten Arbeit aus einer Magdeburger Klinik [17]. Bei diesen Männern wurde eine signifikante Abnahme der Gesamtspermienzahl und des prozentualen Anteils normomorpher Spermatozoen registriert.

Um die bei andrologischen Patienten gewonnenen Daten annähernd auf die sogenannte Normalbevölkerung übertragen zu können, müssen alle Patienten mit einem für die Fertilität relevanten anamnestischen Befund und/oder klinischen Befund von einer solchen Untersuchung ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Studie wird über die Entwicklung der spermatologischen Basisparameter andrologischer Patienten zweier andrologischer Zentren mit unterschiedlichen Einzugsgebieten (Leipzig und Berlin) innerhalb eines Zeitraumes von zwölf bzw. 13 Jahren berichtet. Die Herstellung kausaler Zusammenhänge zwischen evtl. festzustellenden Veränderungen der Spermiogrammparameter und diskutierten Umweltfaktoren ist weder beabsichtigt noch im gegebenen Rahmen möglich.

Material und Methoden

Retrospektiv wurden Untersuchungs- und Spermiogrammbefunde von 3821 Männern aus dem Einzugsbereich des Universitätsklinikums Leipzig (Andrologische Abteilung der Universitätshautklinik, Leiter Prof. H.-J. Glander) der Untersuchungsjahre 1975 bis 1996 erhoben. Davon waren 3818 Datensätze auswertbar.

Anamnestische Daten, die für die Zuordnung entscheidend waren, sind: Maldescensus testis, Mumps mit Hodenaffektion, Leistenbruchoperation, Hydrozelenoperation, Varikozelenoperation bzw. Varikozelentherapie, Genitaltraumen, Orchitis, Epididymitis, endokrine Erkrankungen (Diabetes mellitus), und aktuelle Beschwerden, insbesondere fieberhafte Erkrankungen. Klinische Befunde, die für die Selektion der Patienten entscheidend waren, sind: Hodengröße und Hodenkonsistenz, Veränderungen des Nebenhodens (Verdickung, Verhärtung), Hydrozele und Varikozele.

Spermiogrammparameter, die in die Auswertung einbezogen wurden, sind: Volumen (ml), Spermienkonzentration (10^6/ml), Gesamtspermienzahl (10^6), Gesamtmotiliät (%) und der Anteil morphologisch normaler Spermatozoen (%). Die Labormethoden wurden im Untersuchungszeitraum nicht verändert. Die Untersuchung der Ejakulate erfolgte nach WHO-Standard. Die Karenzzeit vor Probengewinnung betrug fünf Tage. Die Untersuchung und Lagerung der Ejakulate bis zur Untersuchung erfolgte bei Raumtemperatur. Sofern mehr als ein Spermiogrammbefund vorlag, wurde generell der erste erhobene Befund verwendet.

Alle Patienten mit anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befunden wurden lediglich hinsichtlich Erhebung und Darstellung der Basisdaten berücksichtigt (n=1113 von 3818, Tabelle 1), von der weiteren Bearbeitung und Darstellung aber ausgenommen.

Von der weiteren Bearbeitung ausgenommen wurden auch alle Patienten, die bereits anderenorts untersucht und möglicherweise wegen eines normabweichenden Befundes dem andrologischen Zentrum zugewiesen worden waren, so daß sich die Zahl der insgesamt verwendeten Datensätze auf 2437 (erstuntersuchte Patienten) reduzierte (Tabelle 2). Schließlich erfolgte eine Eintei-

Tabelle 1
Spermiogramm-Basisdaten aller Männer der Untersuchungsjahre 1975 bis 1996

Alle Patienten	10-Jahresaltersgruppe												Gruppen-Gesamtwert		
	<25 Jahre			25–34 Jahre			35–44 Jahre			>=45 Jahre					
	Anzahl	Mittelwert	S	Anzahl	Mittelwert	S	Anzahl	Mittelwert	S	Anzahl	Mittelwert	S	Anzahl	Mittelwert	S
Spermkonz. (Mio/ml)															
Anamn./klin.Befund: nein	400	59,79	56,94	1926	67,22	64,79	333	69,53	72,24	46	73,39	84,82	2705	66,51	65,08
Anamn./klin. Befund: ja	212	44,75	43,73	780	41,87	51,95	106	54,20	67,69	15	50,88	91,18	1113	43,71	52,95
Gruppen-Gesamt	612	54,57	53,18	2706	59,91	62,42	439	65,84	71,39	61	67,85	86,20	3818	59,86	62,65
Spermienz. abs. (Mio)															
Anamn./klin. Befund: nein	400	146,43	172,6	1926	170,01	193,21	333	163,73	87,39	46	186,47	287,02	2705	166,03	191,65
Anamn./klin. Befund: ja	212	110,48	132,6	780	107,93	152,35	106	120,08	66,29	15	87,80	188,26	1113	109,30	150,57
Gruppen-Gesamt	612	133,98	160,07	2706	152,13	184,51	439	153,19	83,29	61	162,21	268,13	3818	149,50	182,46
Gesamtmotilität (%)															
Anamn./klin. Befund: nein	400	73	17	1926	74	17	333	74	19	46	69	21	2705	74	18
Anamn./klin. Befund: ja	212	71	19	780	69	20	106	72	20	15	71	21	1113	70	20
Gruppen-Gesamt	612	73	18	2706	73	18	439	73	19	61	69	21	3818	73	18
% Anteil norm. Spermien															
Anamn./klin. Befund: nein	400	62	16	1926	62	17	333	62	18	46	59	17	2705	62	17
Anamn./klin. Befund: ja	212	59	17	780	58	18	106	58	17	15	58	15	1113	58	18
Gruppen-Gesamt	612	61	16	2706	61	17	439	61	18	61	59	16	3818	61	17
Spermienvol. (ml)															
Anamn./klin. Befund: nein	400	2,52	1,55	1926	2,62	1,56	333	2,48	1,46	46	2,17	1,31	2705	2,58	1,54
Anamn./klin. Befund: ja	212	2,44	1,55	780	2,65	1,55	106	2,32	1,34	15	2,01	1,20	1113	2,57	1,53
Gruppen-Gesamt	612	2,49	1,55	2706	2,63	1,55	439	2,44	1,43	61	2,13	1,27	3818	2,58	1,54

lung der Patienten in vier Altersgruppen: <25 Jahre, 25–34 Jahre, 35–44 Jahre und ≥345 Jahre. Die statistische Analyse konzentrierte sich auf die Altersgruppe der 25–34jährigen (n=1926, Tabelle 1). Wegen zu geringer Patientenzahl in den Untersuchungsjahren 1975 bis 1984 gingen in die statistische Untersuchung nur die Jahre 1985 bis 1996 ein (n=1650, Tabelle 3). Die statistische Untersuchung erfolgte mittels eines SPSS-Programmpakets.

Ergebnisse

Von den insgesamt 3818 erfaßten Patienten (Tabelle 1) waren 2705, also knapp 71% ohne anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund. Zwischen den Patienten mit und denen ohne anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund wurden bei der Gesamtspermienzahl und der Spermienkonzentration signifikante Unterschiede in allen Altersgruppen registriert (Tabelle 1).

Bei den Patienten ohne anamnestischen und/oder klinischen Befund fällt insbesondere bei der Spermienkonzentration eine deutliche Abnahme mit fallendem Lebensalters auf. So liegt die durchschnittliche Spermienkonzentration in der Gruppe der <25jährigen um 23% niedriger als in der Gruppe der >45jährigen Männer. Bei der absoluten Spermienzahl beträgt die Differenz sogar 27%. Dieses Phänomen findet sich bei den Patienten mit anamnestischem und/oder klinischem Befund nicht. Allerdings liegt die Fallzahl (n=46) bei den Männern ohne relevanten Befund in der höchsten Altersgruppe deutlich unter der in den beiden anderen Gruppen.

Die Verteilung der Patienten ohne anamnestischen und/oder klinischen Befund in der Altersgruppe 25 bis 34 Jahre (n=1650) auf die Untersuchungsjahre zeigt Tabelle 3.

Die Abb. 1–4 geben die Spermiogrammparameter Gesamtspermienzahl, Spermienkonzentration, Gesamtmotilität der Spermatozoen (WHO-Kategorien a, b und c) und Anteil normomorpher Spermatozoen in dieser Altersgruppe in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr als Scatterplot mit der Regressionsgraden und einem 5%igen Konfidenzinter-

Tabellen 2a, b

Vergleich von Spermiogrammparametern aller Männer aus den Untersuchungsjahren 1975 bis 1996 (n=2437) ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder klinischen Befund vor und nach einer gesetzten Geburtsjahresschwelle

Tabelle 2a

	Untersuchungsalter					Spermienzahl, abs. (Mio)					Spermienkonzentration (Mio/ml)				
Trennschwelle	Anzahl [1)]	vor	nach	Diff.	p	Anzahl	vor	nach	Diff	p	Anzahl	vor	nach	Diff.	p
1955	376/2061	36,9	27,7	9,2	***	376/2060	187,5	164,8	22,7	*	374/2055	77,6	66,0	11,6	**
1956	452/1985	36,1	27,5	8,6	***	452/1984	186,8	164,1	22,7	*	450/1979	77,2	65,6	11,6	***
1957	549/1888	35,1	27,4	7,7	***	549/1887	184,0	163,7	20,3	*	547/1882	75,5	65,5	10,0	**
1958	654/1783	34,4	27,2	7,2	***	654/1782	182,7	163,0	19,7	*	652/1777	75,4	65,0	10,4	***
1959	798/1639	33,5	27,0	6,5	***	798/1638	185,1	160,1	25,0	**	796/1633	76,6	63,5	13,1	***
1960	968/1469	32,7	26,8	5,9	***	968/1468	186,2	156,4	29,8	***	966/1463	76,8	61,8	15,0	***
1961	1139/1298	32,1	26,5	5,6	***	1139/1297	182,0	156,2	25,8	***	1137/1292	74,6	61,8	12,8	***
1962	1321/1116	31,5	26,3	5,2	***	1321/1115	178,2	156,5	21,7	**	1319/1110	73,4	61,1	12,3	***
1963	1511/926	31,0	26,1	4,9	***	1510/926	175,8	156,0	19,8	*	1507/922	72,5	60,1	12,4	***

Tabelle 2b

	Anteil normomorpher Spermien (%)					Gesamtmotilität (%)				
Trennschwelle	Anzahl	vor	nach	Diff.	p	Anzahl	vor	nach	Diff.	p
1955	360/1962	62,6	62,3	0,3		361/1969	73,9	74,3	–0,4	
1956	429/1893	62,4	62,4	0,0		430/1900	73,5	74,4	–0,9	
1957	522/1800	61,8	62,5	–0,7		523/1807	72,9	74,6	–1,7	*
1958	622/1700	62,5	62,3	0,2		624/1706	73,5	74,5	–1,0	
1959	762/1560	62,2	62,4	–0,2		764/1566	72,9	74,9	–2,0	*
1960	926/1396	62,6	62,2	0,4		928/1402	73,3	74,9	–1,6	*
1961	1090/1232	62,8	62,0	0,8		1092/1238	73,5	74,9	–1,4	*
1962	1258/1064	62,7	62,0	0,7		1262/1068	73,4	75,2	–1,8	*
1963	1433/889	62,9	61,6	1,3		1437/893	73,6	75,3	–1,7	*

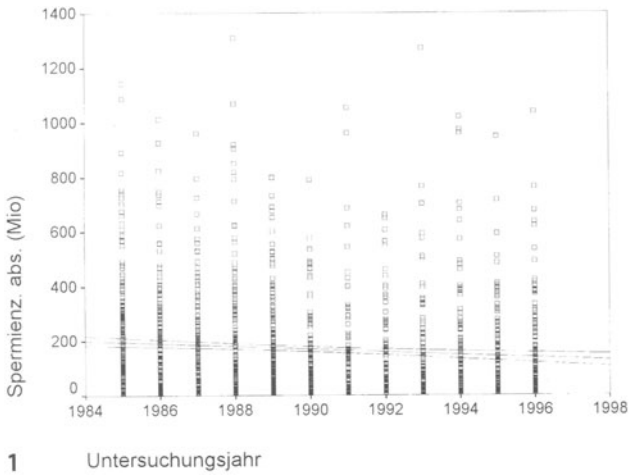
p<0.05=; <0.01=**; <0.001=****

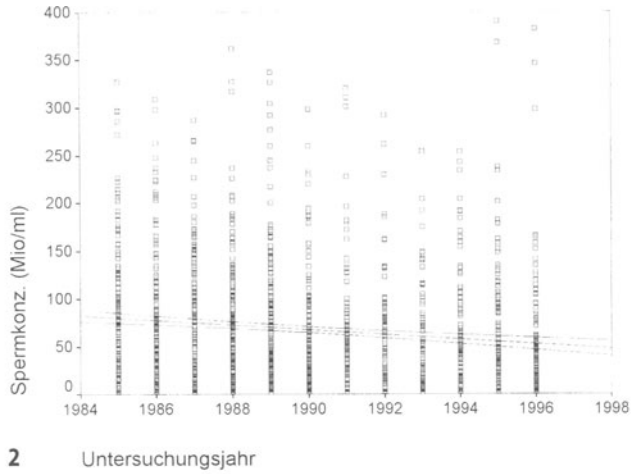
[1)] Die Werte vor dem Schrägstrich bedeuten Anzahl der Patienten vor der jeweiligen Trennschwelle, die Werte nach dem Schrägstrich die Anzahl nach der Trennschwelle.

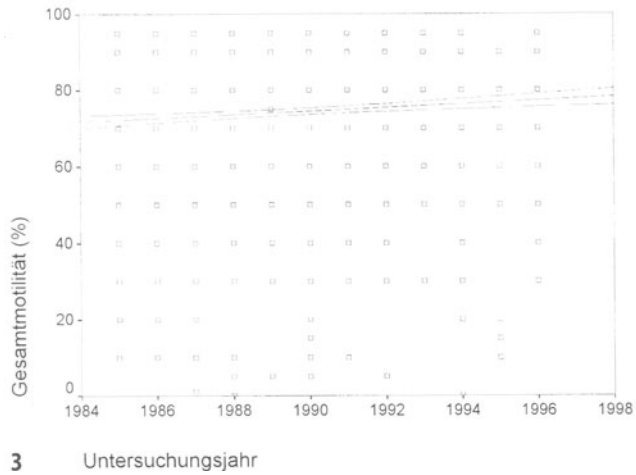
vall wieder. Während bei den Parametern Gesamtspermienzahl, Spermienkonzentration und Anteil morphologisch normaler Spermatozoen die Regressionsgerade eine fallende Tendenz anzeigt, ist bei der Gesamtmotilität ein leichter Anstieg zu verzeichnen.

Auf der Basis einer linearen Regression wurden die Veränderungen für die absolute Spermienzahl, Spermienkonzentration, Gesamtmotilität und den Anteil normomorpher Spermien zwischen den Zeitpunkten 1985 und 1996 berechnet. Die absolute Spermienzahl hat sich im Mittel um 29,2%, von 195 Mio auf 138 Mio verringert. Die Spermienkonzentration fiel in dieser Zeit im Mittel um 34%, von 79,7 Mio/ml auf 52,6 Mio/ml. Das ergibt rechnerisch einen Abfall von 2,4 Mio/ml im Jahr. Die Gesamtmotilität stieg im Mittel von 72,1% auf 77,3%, während der Anteil morphologisch normaler Spermien im Mittel von 64,6% auf 59,6% zurückging. Alle Unterschiede sind signifikant ($p<0{,}01$).

Um den Einfluß von Untersuchungsalter und Untersuchungsjahr auf obige Spermienparameter festzustellen, wurde ein multiples lineares Regressionsmodell angewandt. Auf die absolute Spermienzahl hat das Untersuchungsjahr einen signifikanten negativen Einfluß von 5,2 Mio pro Untersuchungsjahr unter Berücksichtigung des Untersuchungsalters. Hingegen hat das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung in diesem Modell keinen signifikanten Einfluß. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich für die Spermienkonzentration: Der signifikante negative Zusammenhang mit dem Untersuchungsjahr beträgt hierbei 2,5 Mio/ml pro Untersuchungsjahr. Auch dieser Parameter steht mit dem Untersuchungsalter in keiner signifikant abhängigen Beziehung. Auf die Gesamtmotilität hat das Untersuchungsjahr einen signifikant positiven Einfluß von 0,45%, auf den Anteil morphologisch normaler Spermien dagegen einen signifikant negativen Einfluß von 0,45% pro Untersuchungsjahr. Das Untersuchungsalter spielt auch für diese Meßgrößen keine Rolle. Die vermutete Altersabhängigkeit der Spermiogrammparameter wurde auch unabhängig vom Untersuchungsjahr (Tabelle 1), näher untersucht. Dazu wurden alle gesunden,







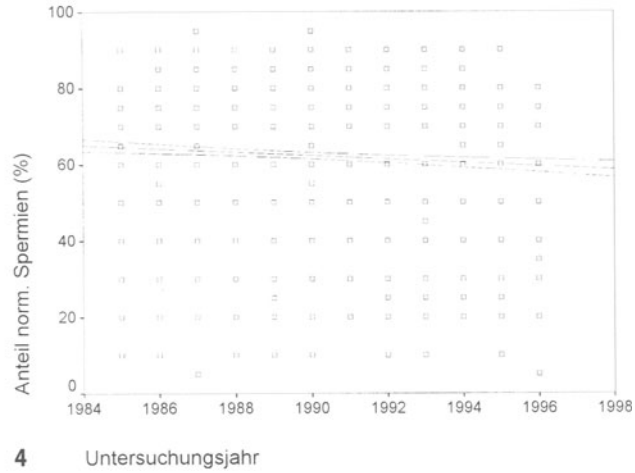


Abb. 1 ▲ **Gesamtspermienzahl (Mio) der Männer ohne relevanten anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund in der Altersgruppe 25 bis 34 Jahre (*n=1650) in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr***

Abb. 3 ▲ **Gesamtmotilität der Spermien (%) der Männer ohne relevanten anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund in der Altersgruppe 25 bis 34 Jahre (*n*=1650) in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr**

Abb. 2 ▲ **Spermienkonzentration (Mio/ml) der Männer ohne relevanten anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund in der Altersgruppe 25 bis 34 Jahre (*n*=1650) in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr**

Abb. 4 ▲ **Anteil normomorpher Spermien (%) bei Männern ohne relevanten anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund in der Altersgruppe 25 bis 34 Jahre (*n*=1650) in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr**

anamnestisch unauffälligen erstuntersuchten Probanden aus dem gesamten Untersuchungszeitraum (1975–1996) entweder einer Gruppe vor oder einer Gruppe nach einem bestimmten Geburtsjahr zugeteilt und miteinander verglichen. Die Trennschwellen wurden schrittweise vom Jahresbeginn 1955 bis zum Jahresbeginn 1963 verschoben (Tabelle 2a und 2b). 2437 Probanden (alle Männer ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder klinischen Befund) gingen in diesen Vergleich ein.

Ein fallweiser Ausschluß wegen einzelner fehlender Meßwerte erfolgte nicht, daher ergeben sich bei den untersuchten Variablen unterschiedliche Patientenzahlen. Bei den Parametern Gesamtspermienzahl und Spermienkonzentration sind die Differenzen zwischen der jeweils jüngeren und der jeweils älteren Gruppe unabhängig von der Festsetzung der Trennschwelle signifikant. Der größte Unterschied findet sich bei Setzen der Trennschwelle auf den Jahresbeginn 1960. So verringert sich die Spermienkonzentration bei den nach 1960 geborenen im Vergleich zu den vor diesem Zeitpunkt geborenen Patienten um 20% und die absolute Spermienzahl um 16%. Der Anteil normomorpher Spermien ändert sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht wesentlich. Bei der Gesamtmotilität haben die jüngeren Jahrgänge bessere Werte.

Die tendenzielle Verschlechterung von Gesamtspermienzahl und Spermienkonzentration in Abhängigkeit vom Geburtsjahr wird auch in den Abbildungen 5 und 6 deutlich. Bei der Gesamtmotilität und dem Anteil normomorpher Spermien läßt sich dieser Trend nicht ausmachen (Abb. 7 und 8). Die Selektion der Patienten für diese Untersuchung erfolgte analog der Trennschwellen-Darstellung (Tabelle 2a und 2b). Die einzelnen Geburtsjahrgänge wurden in Zweiergruppen zusammengefaßt.

Eine Abhängigkeit der Befunde vom Lebensalter der Patienten zum

Tabelle 3
Verteilung der 25- bis 34jährigen Männer ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder klinischen Befund auf die Untersuchungsjahre

Untersuchungs-Jahr	Anzahl	Prozent
1985	175	10,6
1986	168	10,2
1987	152	9,2
1988	185	11,2
1989	190	11,5
1990	141	8,5
1991	92	5,6
1992	92	5,6
1993	89	6,4
1994	109	6,6
1995	123	7,5
1996	134	8,1
Gesamt	**1650**	**100**

Zeitpunkt der Untersuchung läßt sich nicht nachweisen, zumal das mittlere Kinderwunschalter der Männer dieser Klientel von 1985 bis 1996 nur um etwa 36 (alle Altersgruppen, gesund, erstuntersucht) bzw. 14 Monate (Altersgruppe 25–34 Jahre, gesund, erstuntersucht) zugenommen hat (Abb. 10 und 11).

Diskussion

Bei den Parameter Gesamtspermienzahl und Spermienkonzentration ergibt sich bei den 25- bis 34jährigen eine fallende Tendenz (Abb. 1 und 2). Diese Beobachtung findet sich in der Literatur mehrfach [7, 8, 14–16]. Allerdings werden von den Autoren überwiegend nur zwei Zeitpunkte miteinander verglichen, wobei sich größere Differenzen ergeben als in der eigenen Untersuchung. Die Magdeburger Arbeitsgruppe um Glöckner [17] stellte einen Abfall der Spermienkonzentration von im Mittel 48 Mio/ml auf 26 Mio/ml innerhalb von 20 Jahren (1974–1994) fest. Für diese Verringerung der Konzentration auf 53% des Ausgangswertes wird von den Autoren eine jährliche Abnahme von 2,1% errechnet. Diese Ergebnisse korrellieren im wesentlichen mit den von uns ermittelten Werten. Obwohl unsere Klientel im Gegensatz zum Magdeburger Kollektiv einer Selektion (ausschließlich Patienten ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder aktuellen klinischen Befund) unterzogen wurde, fiel die mittlere Spermienkonzentration in den beobachteten elf Jahren um ca. 34%. Eine Abhängigkeit der Befunde vom Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung läßt sich nicht nachweisen, zumal das mittlere Kinderwunschalter der Männer dieser Klientel von 1985 bis 1996 nur um etwa 36 (alle Altersgruppen, gesund, erstuntersucht) bzw. 14 Monate (Altersgruppe 25–34 Jahre, gesund, erstuntersucht) zugenommen hat (Abb. 10 und 11).

Die insgesamt höheren Mittelwerte im Vergleich zur Magdeburger Studie sind am ehesten auf die Selektion annehmbar Gesunder, d.h. Männer ohne fertilitätsrelevante Erkrankungen in unserer Studie zurückzuführen. Allerdings kämen ursächlich auch methodische Unterschiede zwischen den Laboren in Betracht [18]. Normalerweise verschlechtern sich mit zunehmendem Lebensalter die Spermiogrammbefunde. Spermienzahl und Spermienkonzentration nehmen jedoch nicht nur mit dem späteren Untersuchungsjahr sondern auch mit dem späterem Geburtsjahr ab (Abb. 5 und 6), wobei in dieser Betrachtung das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung unberücksichtigt blieb. Das starke Absinken der Mittelwerte bei hoher Varianz ab Geburtsjahr 1972 in unserer Untersuchungsklientel ist dabei offenbar auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Ähnliche Resultate werden sowohl von Irvine [17] als auch von Glöckner [19] beschrieben. Da das Untersuchungsalter mit späterem Geburtsjahr abnimmt (Abb. 9), es sich dagegen mit dem Untersuchungsjahr erhöht, müßte die Verschlechterung von Spermienzahl und Spermienkonzentration vom Untersuchungsalter der Patienten weitgehend unabhängig sein. Damit bleiben die Ursachen für die beobachtete Abnahme der Spermienzahlen weiterhin ungeklärt.

Danksagung Wir danken Herrn Professor Glander, Andrologische Abteilung der Universitäts-Hautklinik Leipzig für die Bereitstellung der Daten.

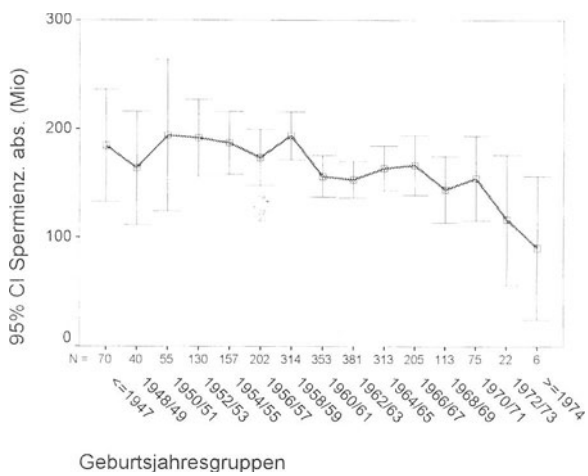
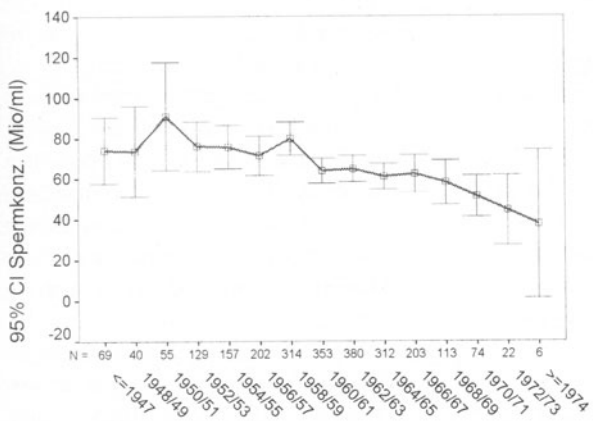
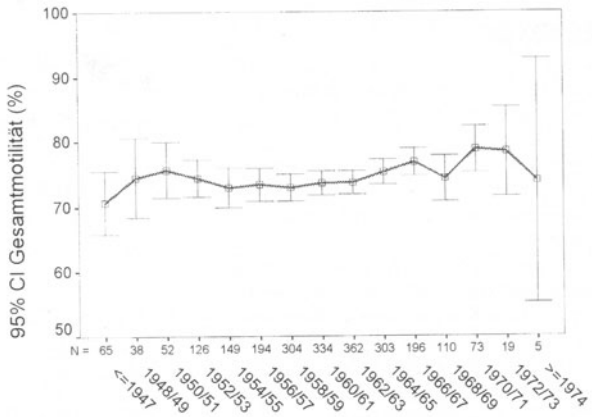


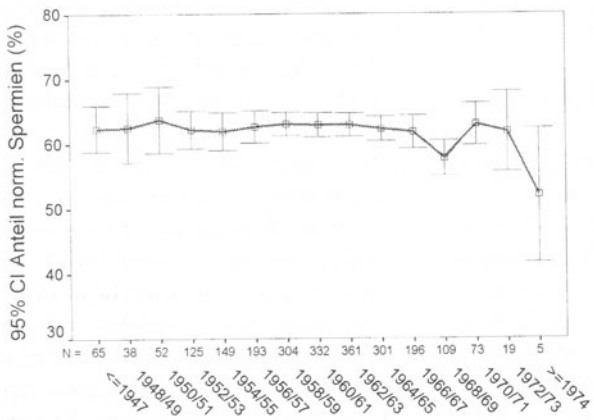
Abb. 5 ▶ **Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Gesamtspermienzahl (Mio) in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (jeweils zwei Jahre zusammengefaßt)**



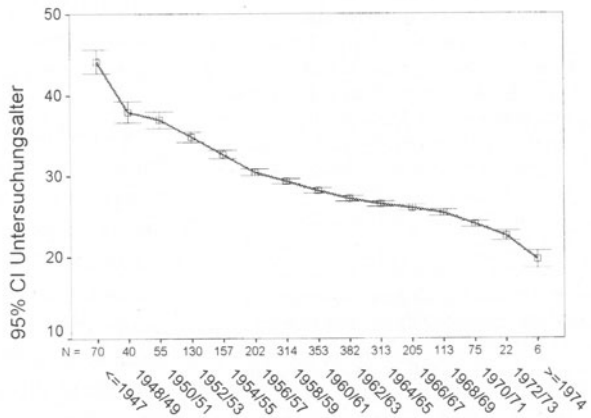
6 Geburtsjahresgruppen



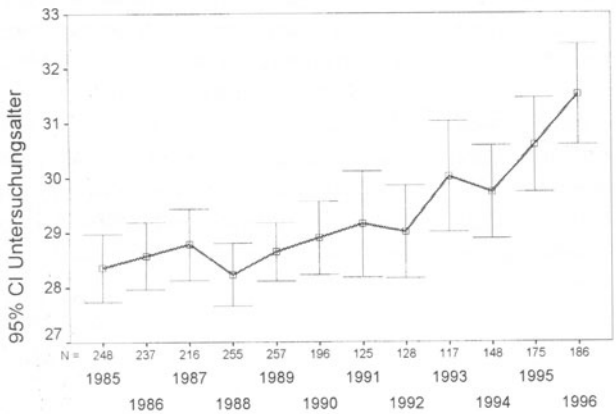
7 Geburtsjahresgruppen



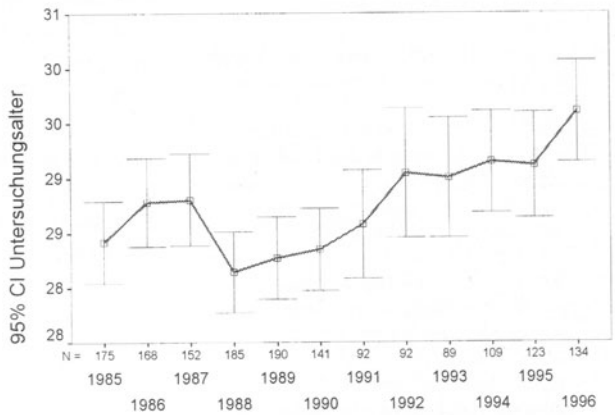
8 Geburtsjahresgruppen



9 Geburtsjahresgruppen



10 Untersuchungsjahr



11 Untersuchungsjahr

Abb. 6 ▲ **Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Spermienkonzentration (Mio/ml) in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (jeweils zwei Jahre zusammengefaßt)**

Abb. 8 ▲ **Mittelwert und 95% Konfidenzintervall für des Anteils normomorpher Spermien (%) in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (jeweils zwei Jahre zusammengefaßt)**

Abb. 10 ▲ **Mittelwert und 95% Konfidenzintervall des Lebensalters von allen (erstuntersuchten) Männern ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder klinischen Befund (*n*=2437) in den Untersuchungsjahren 1985 bis 1996**

Abb. 7 ▲ **Mittelwert und 95% Konfidenzintervall der Gesamtmotilität (%) in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (jeweils zwei Jahre zusammengefaßt)**

Abb. 9 ▲ **Mittelwert und 95% Konfidenzintervall des Untersuchungsalters (Jahre) in den Geburtsjahresgruppen (jeweils zwei Jahre zusammengefaßt)**

Abb. 11 ▲ **Mittelwert und 95% Konfidenzintervall des Lebensalters der 25- bis 34jährigen (erstuntersuchten) Männer ohne fertilitätsrelevanten anamnestischen und/oder klinischen Befund (*n*=1650) in den Untersuchungsjahren 1984 bis 1996**

Literatur

1. Bruckert E (1991) **How frequent is unintentional childlessness in Germany?** Andrologia 23: 245–250
2. WHO Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility (1987) **Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility.** Int J Androl [Suppl 7]
3. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM (1993) **Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans.** Environ Health Perspect 101: 378–384
4. Thierfelder W, Mehnert WH, Laußmann D, Arndt D, Reineke HH (1995) **Der Einfluß umweltrelevanter östrogener oder östrogenartiger Substanzen auf das Reproduktionssystem.** Bundesgesundhbl 38: 338–341
5. Greim H (1998) **Hormonähnlich wirkende Stoffe in der Umwelt – Einführung und Sachstand.** Bundesgesundhbl 41: 326–329
6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE (1992) **Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years.** BMJ 305: 609–613
7. van Waeleghem K, et al (1996) **Deterioration of sperm quality in young healthy belgian men.** Human Reproduction 11: 101–105
8. Irvine S (1994) **Falling sperm quality.** BMJ 309: 476
9. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P (1995) **Decline in semen quality among fertile men in Paris during past 20 years.** N Engl J Med 332: 281–285
10. Bujan L, et al (1996) **Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992.** BMJ 312: 471–472
11. Fish H, et al (1996) **Semen analysis in 1283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality.** Fertility and Sterility 65: 1009–1014
12. Wittmaack F, et al (1992) **Longitudinal study of semen quality in Wisconsin men over one decade.** Wisconsin Med J 91: 477–479
13. Fish H, et al (1995) **Semen analysis in 632 men over a 25-year period: no change in quality.** J Urology 153 [Suppl]: 323A
14. Bendvold E (1989) **Semen quality in Norwegian men over a 20 year period.** Int J Fert 34: 401–404
15. Bendvold E, et al (1991) **Depressed semen quality in swedish men from barren couples: a study over three decades.** Archives of Andrology 26: 189–194
16. Ayala C, Steinberger E, Smith DP (1996) **The influence of semen analysis parameters on the fertility potential of infertile couples.** Journal of Andrology 17: 718–725
17. Glöckner D, Gacvert K, Kleinstein J (1998) **Declining sperm quality in men of childless couples.** Andrologia 30: 55
18. Lerchl A, Nieschlag E (1996) **Gibt es eine Spermienkrise?** Deutsches Ärzteblatt 93: A2465–2468
19. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J (1996) **Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years.** BMJ 312: 467–471

G. Winter

Die Prüfung der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen. Recht und Genehmigungspraxis.

Reihe: Umweltbundesamt Berichte, Band 4/98. Berlin: Erich Schmidt Verlag, 1998. 159 S., (ISBN 3-503-04397-7) kart. DM 48,-

Bei dem Buch handelt es sich um ein Gutachten, das von Winter (Forschungsstelle für Europäisches Umweltrecht, Universität Bremen) unter Mitwirkung von fünf weiteren Autoren (s.u.) im Auftrag des Umweltbundesamtes erstellt wurde. Hinter dem sehr allgemein gehaltenen Titel des Buches verbirgt sich hauptsächlich eine Analyse des Aspektes schädlicher Einwirkungen durch gentechnisch veränderte Organismen, insbesondere wie er im Rahmen von Genehmigungsverfahren in Deutschland, England und Dänemark als materieller Maßstab der Genehmigung verwendet wird. Im ersten Kapitel behandelt Jörgensen auf der Grundlage von Rechtstexten, Rechtsprechung und Literatur die materiellen Voraussetzungen der Freisetzungsgenehmigung. Im zweiten Kapitel wird von Fisahn an Hand einer Fallstudie die Genehmigungspraxis in Deutschland untersucht. Dem wird im dritten und vierten Kapitel der Vollzug für die Genehmigung von Freisetzungsvorhaben in England (Macrory und Purdy) bzw. in Dänemark (Anker) gegenübergestellt. Daran schließt sich im fünften Kapitel (Winter) eine wertende Zusammenfassung an, aus der Reformüberlegungen entwickelt werden.

Obwohl die Abfolge der Kapitel eine Gesamtschau der Argumente vermittelt, könnte dem Leser dieses Buches der gelegentliche Blick in das deutsche Gentechnikgesetz von Nutzen sein, um nicht blindlings den mitunter eigenwilligen Interpretationen der Autoren folgen zu müssen. Als Beispiele seien angeführt:

a) Der vom Autor eingeführten Kategorie von Freisetzungen zu gewerblichen Zwecken fehlt die textliche Entsprechung im deutschen Gentechnikrecht. Spezielle Anforderungen an Freisetzungsvorhaben zu gewerblichen Zwecken (bzw. zu experimentellen Zwecken) bestehen von Gesetzes wegen grundsätzlich nicht.
b) Schwer nachvollziehbar ist auch die Vorstellung, daß gewerbliche(mitgedacht ist: massenhafte) Freisetzungsvorhaben auch nach dem Inverkehrbringen erfolgen können. Hiergegen ist an die Systematik des Step-by-Step-Vorgehens (im Idealfall vom Labor- und Gewächshausexperiment über kleinräumige Freisetzungsexperimente zu großräumigen Freisetzungsexperimenten und schließlich zum Inverkehrbringen) zu erinnern.
c) Die Analyse des Genehmigungsbescheides zu einem Fallbeispiel (aus dem Jahr 1995!) verkennt, daß die Bewertung der Antragsunterlagen zu dem Ergebnis geführt hat, daß nach dem Stand der Wissenschaft keine schädlichen Einwirkungen auf die in § 1 GenTG bezeichneten Rechtsgüter zu erwarten sind. Insofern handelt es sich bei den in den Nebenbestimmungen auferlegten Maßnahmen um Vorsorgemaßnahmen, die u.a. geeignet sind, eine dem Maßstab des vorgesehenen Versuchs entsprechende, hinreichende Begrenzung der gentechnisch veränderten Organismen zu gewährleisten.

Insgesamt kann das Buch dennoch empfohlen werden, wenn es das Anliegen des Lesers ist, einen schnellen Überblick über die Schwierigkeiten zu bekommen, die mit der Definition des Schadensbegriffes (insbesondere im Hinblick auf Ökosysteme) verbunden sind.

P. Brandt (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 479–480 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

♦ In Pflanzen produzierte humanisierte monoklonale Antikörper zur Immunprophylaxe von Herpes simplex-Infektionen

Durch passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern kann an Schleimhäuten ein Schutz vor spezifischen Infektionserregern erreicht werden. Obwohl monoklonale Antikörper hochpotente Substanzen sind, die bereits in sehr geringen Mengen eine hohe Wirksamkeit entfalten, wäre eine konventionelle Produktion monoklonaler Antikörper in Zellkultursystemen beim gegenwärtigen Stand der Technik zu aufwendig, um ausreichende Mengen z.B. für eine Immunprophylaxe so weit verbreiteter Infektionen wie der Herpes simplex-Virus-Infektion herzustellen. Als Alternative zur Produktion in Zellkultursystemen könnte eine Produktion in transgenen Pflanzen in Frage kommen. Allerdings unterscheiden sich die Glykosilierungsmuster von Antikörpern, die in Zellkultursystemen und in Pflanzen produziert wurden. Mit entsprechenden Untersuchungsmethoden wurden Eigenschaften eines gegen das HSV-2 Glykoprotein B gerichteten monoklonalen Antikörpers aus Zellkulturen mit den Eigenschaften eines in transgenen Sojabohnen produzierten Antikörpers verglichen. Neben der Neutralisationsfähigkeit der Antikörper in vitro und in einem Mäusemodell wurde der Einfluß von Zervixschleim und Samenflüssigkeit auf die Stabilität und Neutralisationsfähigkeit der monoklonalen Antikörper geprüft. Trotz unterschiedlicher Glykosilierungsmuster unterscheiden sich die beiden Antikörperpräparationen bezüglich der untersuchten Eigenschaften nicht voneinander.

Ein Einwand gegen die Verwendung monoklonaler Antikörper pflanzlichen Ursprungs beim Menschen ist das potentielle Risiko einer gegen Pflanzenkomponenten gerichteten Immunantwort. Allerdings ist bei Substanzen, die für den lokalen Gebrauch auf Schleimhäuten bestimmt sind, damit zu rechnen, daß pflanzliche Antigene dem mukosalen Immunsystem bereits bekannt sind. Die bisherigen Erfahrungen bestätigen, daß mit einer Immunantwort gegen Pflanzenantigene nicht gerechnet werden muß.

Zeitlin L, Olmsted SS, Moench TR, Co MS, Martinell BJ, Paradkar VM, Russel DR, Queen C, Cone RA, Whaley KJ (1998) **A humanized monoclonal antibody produced in transgenic plants for immunoprotection of the vagina against genital herpes.** Nature Biotechnology 16: 1361–1364

♦ Latenz und Reaktivierungsmuster genitaler Herpesinfektionen nach Reinfektionen

Im Rahmen einer größeren Kohortenstudie mit knapp 1700 Teilnehmern wurden sechs Personen identifiziert, die eine Genitalinfektion sowohl mit HSV-1 wie auch mit HSV-2 aufwiesen. Eine Person war bereits bei der ersten Untersuchung serologisch positiv für HSV-1 und -2, die anderen fünf waren zunächst nur HSV-1-positiv und infizierten sich im Studienverlauf zusätzlich mit HSV-2.

Superinfektionen mit einem zweiten Virusstamm bei bereits bestehender HSV-Infektion sind eher ungewöhnlich, da man davon ausgeht, daß eine durch die Primärinfektion ausgelöste Immunantwort eine Kreuzimmunität gegenüber weiteren HSV-Varianten vermittelt. Bei den superinfizierten Patienten wurde im Anschluß an die Reinfektion eine z.T. deutlich gesteigerte Rezidiv- bzw. Reaktivierungsfrequenz registriert, wobei überwiegend das superinfizierende HSV-2 vorherrschte. Bei zwei Patienten war aber auch eine Reaktivierung der zuvor latenten HSV-1-Infektion durch die Superinfektion mit HSV-2 zu beobachten.

Sucato G, Wald A, Wakabayashi E, Vieira J, Corey L (1998) **Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex-virus (HSV)-1 and HSV-2 in the genital region.** JID 177:1069–1072

♦ HSV-Reaktivierung und Konsequenzen für die Prophylaxe

HSV-1 und HSV-2 etablieren nach einer Primärinfektion eine lebenslang persistierende Infektion von Nervenganglien, in denen das Virus intermittierend reaktiviert werden kann. Diese Reaktivierungen führen zur Produktion von

infektiösem Virus. Je nach Ausmaß der Virusproduktion können Reaktivierungen von klinischen Symptomen und Läsionen an den Schleimhäuten (Herpesbläschen) begleitet sein. Oftmals verlaufen sie jedoch subklinisch, d.h. auch klinisch unauffällige Personen können HSV-Überträger sein, einer der Gründe dafür, daß die Prävalenz dieser Infektion so hoch ist.

Wie kommt es nun, daß auch bei immunkompetenten Personen, die virusspezifische CD4-positive T-Helfer- und CD8-positive zytotoxische T-Zellen besitzen, diese Immunmechanismen offenbar nicht ausreichen, die intermittierende Virusreaktivierung zu unterdrücken? Eine wichtige Rolle spielen hierfür virale Genprodukte wie das ICP 47 und das Virion-host-shut-off-Protein (vhs), die die Expression von HLA-Klasse-I-Molekülen auf der Oberfläche HSV-infizierter Zellen herunterregulieren [1]. Da die zytotoxischen T-Zellen infizierte Zellen aber nur dann als infiziert erkennen und angreifen können, wenn sie ausreichend Klasse-I-Antigene exprimieren, können durch diesen virusinduzierten Mechanismus zumindest Zellen mit konstitutiv geringerer HLA-Klasse-I-Antigenexpression wie Fibroblasten und Keratinozyten zeitweise vor der Attacke durch zytotoxische CD8-Lymphozyten bewahrt werden. Letztlich führt aber die kontinuierliche lokale Virusausbreitung auch zur Infektion sehr effektiver Antigenpräsentatoren, wie z.B. der lokalen Langerhans-Zellen, und die von virusspezifischen CD4-Lymphozyten ausgeschütteten Zytokine, vor allem das Interferon γ, regulieren die HLA-Klasse-I-Antigenexpression wieder hoch. Zwischen Beginn der Virusreaktivierung und dem Greifen der immunologischen Gegenmaßnahmen vergehen aber mindestens ein bis zwei Tage – genügend Zeit für das Virus, sich zu vermehren und ggf. auch genügend Zeit für eine Weitergabe der Infektion.

Phasen subklinischer Virusausscheidung unterminieren alle Prophylaxestrategien, die auf subjektiv erkennbaren Beschwerden basieren. Sexuelle Abstinenz oder Kondomgebrauch in Phasen klinischer Symptomatik können Infektionsrisiken daher nur graduell vermindern, aber nicht ausschalten [2]. Bei Personen mit häufigen Rezidiven kommt eine medikamentöse Suppressionstherapie als Dauertherapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Penciclovir in Betracht, mit Hilfe derer die Virusausscheidung um mehr als 90% reduziert werden kann [3]. Bei Patienten mit geringerer Rezidivhäufigkeit ist eine solche Dauertherapie aber in der Regel unrealistisch. Konsequenter Kondomgebrauch kann als weitere Alternative ebenfalls das HSV-Infektionsrisiko mindern und sollte vor allem Personen mit häufiger wechselnden Partnern empfohlen werden [4]. In längerfristigen, HSV-diskordanten Partnerschaften ist diese Option allerdings wenig realitätsnah.

Es bleibt die Hoffnung, daß die in Entwicklung befindlichen HSV-Impfstoffe die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen können und einen ausreichend sicheren Schutz vor HSV-Infektionen bieten werden [5].

1. Posavad CM, Koelle DM, Corey L (1998) **Tipping the scales of herpes simplex virus reactivation: The important responses are local.** Nature Medicine 4: 381–382
2. Mindel A, Estcourt C (1998) **Public and personal health implications of asymptomatic viral shedding in genital herpes.** Sex Transm Inf 74: 387–388 (Editorial)
3. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, Chambers LO, Robinson JM, Corey L (1998) **Valaciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study.** JID 178: 603–610
4. Krone M, Tabet SR, Paradise M, Wald A, Corey L, Celum CL (1998) **Herpes simplex virus shedding among human immunodeficiency virus – negative men who have sex with men: site and frequency of shedding.** JID 178: 978–981
5. Stanberry LR (1998) **Control of STDs – the role of prophylactic vaccines against herpes simplex virus.** Sex Transm Inf 74: 391–394

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 481–485 © Springer-Verlag 1999

Der Betriebsarzt im Spannungsfeld zwischen Schweigepflicht und Meldepflicht

Anfang März 1999 war in einer Aachener, aber auch in überregionalen Zeitungen zu lesen, daß 13 Patienten, die sich im dortigen Universitätsklinikum einer Herzoperation unterzogen hatten, mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert worden waren. Alle Patienten hatte der Chefarzt operiert; dies ermittelte das Gesundheitsamt, das sich durch eine Häufung von HBV-Infektionen im Dezember 1998 zu nachgehenden Untersuchungen veranlaßt sah. Daß der Hochschullehrer tatsächlich HBV-Carrier ist und als Infektionsquelle in Betracht kommt, wurde am 1. Februar entdeckt, und das zuständige Wissenschaftsministerium untersagte ihm daraufhin jegliche operative Tätigkeit [1].

In Zeitungsinterviews teilte der Chirurg mit, daß er nie an den klinischen Symptomen einer Hepatitis B (HB) erkrankt war und deshalb auch nicht sagen könne, wann er sich (wahrscheinlich durch einen Patienten) infiziert habe [2]. Eine Hepatitis B-Schutzimpfung hatte er nie erhalten. Außerdem gab er an: „Ich bin in 24 Jahren nicht zu einer einzigen Untersuchung aufgefordert worden." [3].

In anderem Zusammenhang wäre es zweifellos interessant zu klären, welche Vorschriften des Beamtenrechts, des öffentlichen Dienstrechts im weiteren Sinne, des Arbeitsschutzgesetzes, der Biostoff-Verordnung, des Unfallversicherungs-Einordnungsgesetzes (SGB VII), der Unfallverhütungsvorschriften und berufsgenossenschaftlichen Untersuchungsgrundsätze (z.B. G 42) in diesem Fall nicht beachtet wurden, welche Straftatsbestände zu prüfen sind und inwieweit Klinikum und Chefarzt durch infizierte Patienten zivilrechtlich (auf Schadensersatz und Schmerzensgeld) in Anspruch genommen werden können. Durch die erwähnten Pressemitteilungen ist zum ersten Mal die breite Öffentlichkeit über nosokomiale Virusinfektionen durch einen Chirurgen in Deutschland unterrichtet worden [4].

„In der internationalen Fachliteratur wird über 31 Fälle von HBV-infektiösen Mitarbeitern berichtet, die mindestens 289 Patienten infiziert haben – Übertragungen fanden in erster Linie durch chirurgisch tätige Ärzte statt."

Daß es sich dabei nicht um ein seltenes Ereignis handelt, haben Hasselhorn und Hofmann belegt, die nach Sichtung der Literatur über 31 Fälle von HBV-infektiösen Mitarbeitern berichten, die mindestens 289 Patienten infiziert hatten. Überträger waren in erster Linie chirurgisch tätige Ärzte; aber auch Infektionen durch Zahnärzte, einen Allgemeinarzt, Kardiotechniker und einen Lungenfunktionslaboranten wurden beschrieben [5].

Was wäre wenn ...

Der geschilderte Sachverhalt hat bei Arbeitsmedizinern umgehend die Frage aufgeworfen, welche Pflichten Personal-, Betriebs- oder D-Ärzten obliegen, wenn durch sie im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen, bei Nachuntersuchungen gemäß G 42 oder nach Verletzungen mit Blutkontakt (Arbeitsunfall) der Hepatitis-B-Carrier-Status eines Beschäftigten im Gesundheitswesen festgestellt wird. Verbietet die ärztliche Schweigepflicht in jedem Fall die Weitergabe des Befundes an Dritte? Gibt es arbeitsmedizinische Vorschriften, die sie zur Weitergabe an Arbeitgeber oder Berufsgenossenschaft verpflichten? Enthält das „Seuchenrecht" Bestimmungen zur Meldung eines Hepatitis B-Carriers an das Gesundheitsamt?

Die ärztliche Schweigepflicht

Verfassungsrechtliche Grundlage der ärztlichen Schweigepflicht ist Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 Grundgesetz. Das Bundesverfassungsgericht hat in seiner Entscheidung vom 8.3.1972 ausdrücklich festgestellt: „Wer sich in ärztliche Behandlung begibt, muß und

Dr. Alfred Nassauer
Robert Koch-Institut, Bereich Kreuzberg,
Stresemannstr. 90–102, D-10963 Berlin

darf erwarten, daß alles, was der Arzt im Rahmen seiner Berufsausübung über seine gesundheitliche Verfassung erfährt, geheim bleibt und nicht zur Kenntnis Unberufener gelangt. Nur so kann zwischen Arzt und Patient jenes Vertrauen entstehen, das zu den Grundvoraussetzungen ärztlichen Wirkens zählt, ...".

Im Strafrecht hat die ärztliche Schweigepflicht ihren Niederschlag in § 203 Abs. 1 Nr. 1 StGB gefunden: „Wer unbefugt ein fremdes Geheimnis, namentlich ein zum persönlichen Lebensbereich gehörendes Geheimnis oder ein Betriebs- oder Geschäftsgeheimnis, offenbart, das ihm als Arzt ... anvertraut worden oder sonst bekannt geworden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft" [6, 7].

Schweigepflicht und arbeitsmedizinische Untersuchungen

Die Aufgaben der Betriebsärzte sind beispielhaft in § 3 Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG) aufgezählt. Der Katalog ist jedoch nicht abschließend. Betriebsärzte unterliegen bezüglich der Gesundheitsdaten der einzelnen Arbeitnehmer prinzipiell der ärztlichen Schweigepflicht wie andere Ärzte auch (§ 8 Abs. 1 S. 3 ASiG). Hiervon gibt es jedoch aufgabentypische Ausnahmen: Wer sich als Arbeitnehmer bei einer Einstellungsuntersuchung vom Betriebsarzt untersuchen läßt, erklärt damit in aller Regel sein stillschweigendes Einverständnis zur Weitergabe des Untersuchungsergebnisses an den Arbeitgeber. Dieser darf jedoch nur mitteilen, ob gegen die Einstellung des Bewerbers gesundheitliche Bedenken bestehen oder nicht. Einzelheiten zum Befund dürfen nicht offenbart werden.

Ob eine gleichgelagerte Offenbarungsbefugnis bei allgemeinen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen (§ 3 Abs. 1 Nr. 2 ASiG) im Betrieb angenommen werden kann, ist umstritten. Da der Arbeitnehmer nicht direkt zur Durchführung dieser Vorsorgeuntersuchungen gezwungen werden kann, wird z.T. ein Offenbarungsrecht des Betriebsarztes befürwortet. Dem Arbeitnehmer obliege es, einen ggf. entgegenstehenden Willen zum Ausdruck zu bringen. Dies widerspricht aber dem das Arzt-Patienten-Verhältnis prägende Vertrauensprinzip (BVerfG s.o.). Deshalb ist der Auffassung der Vorzug zu geben, daß bei allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen eine Information des Arbeitgebers nur mit dem ausdrücklichen Einverständnis des Arbeitnehmers erfolgen kann. Gerade weil die Untersuchung freiwillig ist, muß der Arbeitnehmer nicht damit rechnen, daß das Ergebnis ohne sein ausdrücklich geäußertes Einverständnis dem Arbeitgeber übermittelt wird. Die bloße Inanspruchnahme einer angebotenen Leistung impliziert nicht den Verzicht auf die Wahrung der eigenen Intimsphäre [8].

„Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen auf HBV und HCV sind vorgeschrieben, wenn diese Krankheitserreger am Arbeitsplatz vorkommen können."

Die Biostoff-Verordnung (BiostVO) ist zum 1. April 1999 in Kraft getreten [9]. Die arbeitsmedizinische Vorsorge ist in § 15 geregelt. Dort wird festgelegt, daß der Arbeitgeber Beschäftigte vor Aufnahme von Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen nach Anhang IV arbeitsmedizinisch untersuchen und beraten lassen muß. Diese Vorsorgeuntersuchungen sind außerdem in regelmäßigen Abständen zu wiederholen sowie am Ende der Beschäftigung anzubieten. (Da eine Erläuterung zum Rechtsbegriff „in regelmäßigen Abständen" fehlt, sollten zumindest die Fristen des G 42 eingehalten werden.)

Der Anhang IV beschreibt die verpflichtenden Untersuchungen u.a. für die Humanmedizin und sieht solche auf HBV und HCV dann vor, wenn diese Krankheitserreger am Arbeitsplatz vorkommen können. Versäumt der Arbeitgeber die beschriebenen Pflichten, handelt er gem. § 18 Abs. 1 Nr. 11 BiostVO ordnungswidrig; ein Unterlassen kann also sanktioniert werden.

Diese Vorschrift stärkt zweifellos die Position von Personal- und Betriebsärzten, da sie sich hinsichtlich des Untersuchungsumfanges jetzt auf eine gesetzliche Regelung berufen können. Allerdings müssen sie auch weiterhin eine Risikoabschätzung zur Festlegung der zu untersuchenden Infektionsparameter vornehmen. Insoweit unterscheiden sich BiostVO und G 42 nicht. Das neue Recht gibt aber einen Mindestkatalog für die Humanmedizin allgemein und speziell erweiterte Untersuchungspflichten von Personal in Kinderabteilungen, Infektionsstationen, Stuhllaboratorien, Tuberkuloseabteilungen und die Pathologie vor. Das Tatbestandsmerkmal „vorkommen können" verlangt bei Beschäftigten im Gesundheitswesen hinsichtlich HBV und HCV nur die Überlegung, ob bei der jeweiligen beruflichen Tätigkeit Blutkontakte denkbar sind. An eine Risikoabschätzung sind also keine hohen Anforderungen zu stellen.

Auch im zitierten neuen Recht werden – wie in allen anderen relevanten Bestimmungen des medizinischen Arbeitsschutzes – nur Pflichten des Arbeitgebers, jedoch keine Mitwirkungspflichten von Arbeitnehmern oder Beamten beschrieben. Das Erfordernis der Einwilligung zur körperlichen Untersuchung und Blutabnahme ergibt sich regelmäßig nur mittelbar aus den Arbeitsverträgen (als Bedingung mit aufschiebender Wirkung) oder aus dem Beamtenrecht (z.B. § 8 BBG).

„Die arbeitsmedizinische Untersuchung dient dem Schutz des Beschäftigten, nicht dem des Patienten. Daraus folgt, daß eine Umgehung der Schweigepflicht nicht durch das Arbeitsschutzrecht gedeckt ist."

Damit wird noch einmal verdeutlicht, daß arbeitsmedizinische Vorsorge allein dem Gesundheitsschutz des Beschäftigten dient. Die körperliche Unversehrtheit von Patienten ist nicht Schutzzweck dieses Rechtsgebietes. Daraus folgert zwingend, daß – eingedenk des geschilderten Beispiels in der Einleitung – eine Umgehung der ärztlichen Schweigepflicht (Weitergabe von Befunden über den HBV-Carrier-Sta-

tus eines Arztes) grundsätzlich nicht durch das Recht des Arbeitsschutzes gedeckt ist.

Eine Ausnahme bildet § 202 SGB VII i.V.m. § 5 BKVO, wonach ein Arzt im Falle des begründeten Verdachts auf eine Berufskrankheit verpflichtet ist, dies dem Träger der Unfallversicherung oder dem Gewerbearzt anzuzeigen. Darüber hat er den Versicherten zu unterrichten und den Empfänger der Anzeige zu benennen [10].

Schweigepflicht und ärztliches Berufsrecht

§ 9 der Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (MusterBO) [11] beschäftigt sich mit der Schweigepflicht. In Abs. 1 ist der o.g. Grundsatz festgehalten. Abs. 2 beschreibt die hier besonders interessierenden Ausnahmen: „Der Arzt ist zur Offenbarung (von Patientendaten) befugt, soweit er von der Schweigepflicht entbunden worden ist oder soweit die Offenbarung zum Schutz eines höherwertigen Rechtsgutes erforderlich ist. Gesetzliche Aussage- und Anzeigepflichten bleiben unberührt. Soweit gesetzliche Vorschriften die Schweigepflicht des Arztes einschränken, soll der Arzt den Patienten darüber informieren." (Dieses Zitat selbst ist nicht geltendes Recht. Aufgrund der Kammer- bzw. Heilberufsgesetze der Länder, beschließen die Delegiertenversammlungen der LÄKn die Berufsordnungen als unmittelbar geltendes Recht für die Kammermitglieder. Im Land Berlin regelt die Schweigepflicht z.B. § 3 der Berufsordnung) [12]. Damit ist der gemeinhin als „ehern" beschriebene Grundsatz zweifach durchbrochen. Als besonders schwierig dürfte sich eine Abwägung in der Praxis zum Schutz eines höherwertigen Rechtsgutes erweisen.

Meldepflichten gem. Bundes-Seuchengesetz

§ 3 BSeuchG beschreibt die Meldepflichtigen und differenziert die Tatbestände nach Erkrankung, Krankheitsverdacht, Tod, Ausscheider und Ausscheidungsverdächtige. Fachliche Einmütigkeit besteht darin, daß Carrier nicht unter die genannten Tatbestandsmerkmale subsumiert werden können [13]. Allerdings räumt § 7 Abs. 3 BSeuchG den Ländern das Recht ein, die namentliche Meldepflicht durch Rechtsverordnung zu erweitern. Hiervon haben die Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Sachsen-Anhalt Gebrauch gemacht. In Thüringen wurde zwischen dem Freistaat, der Kassenärztlichen Vereinigung und der Landesärztekammer vereinbart, daß Meldungen, z.B. eines HBV-Carriers, freiwillig und mit Einverständnis des Betroffenen an das Gesundheitsamt erfolgen sollen (Tabellen 1 und 2).

Damit unterliegt die Meldung eines HBV-Trägers nicht der Schweigepflicht, sondern ein solcher ist zumindest nach dem Recht der neuen Länder und Berlins dem Gesundheitsamt namentlich zu melden. Zwar schweigt das BSeuchG dazu, welche Angaben eine solche Meldung enthalten muß; da sie jedoch das Gesundheitsamt in die Lage versetzen soll, Maßnahmen zur Verhütung (§ 10 BSeuchG) oder Bekämpfung (§§ 34 ff. BSeuchG) übertragbarer Krankheiten einzuleiten, sind in den in Deutschland im Umlauf befindlichen Meldeformularen Angaben zu Name, Adresse, Beruf, Laborbefunde und Bemerkungen zu weiteren epidemiologisch relevanten Daten vorgesehen [14]. Dies bedeutet umgekehrt, daß sich für Ärzte aus den alten Ländern aufgrund der §§ 3 ff BSeuchG keine Meldepflicht ableiten läßt.

Entwurf eines Infektionsschutzgesetzes

Der Sachstand im März 1999 zum Entwurf für ein Infektionsschutzgesetz sieht ebenfalls keine namentliche Meldepflicht von HBV-Carriern vor. Da aktuell bei der Hepatitis-C-Diagnostik eine Unterscheidung zwischen akuter Infektion und Carrier-Status (Virusnachweis mit ansonsten normalen Laborbefunden) nicht möglich ist, nimmt § 7 (Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern) bei HCV-Nachweis in Kauf, daß in Einzelfällen ein Carrier gemeldet wird, denn er schränkt die Meldepflicht nur dann ein, wenn eine chronische Infektion bekannt ist. Abs. 3 der Vorschrift regelt die nichtnamentliche Meldung von Erregernachweisen und führt u.a. HIV auf, so daß z.B. ein solcher Carrier lediglich anonym erfaßt wird.

Gem. § 31 (Berufliches Tätigkeitsverbot) kann einem bekannten Carrier eine Tätigkeit ganz oder teilweise untersagt werden, soweit dies zum Schutze Dritter vor Infektionen erforderlich ist. § 34 Abs. 9 sieht vor, daß in Gemeinschaftseinrichtungen, die von einem Carrier besucht werden, Schutzmaßnahmen angeordnet werden können. Aufgrund der Erläuterungen zu den genannten Vorschriften des Gesetzentwurfes wird deutlich, daß seine Autoren die Carrierproblematik abgestuft geregelt wissen möchten. Es bleibt abzuwarten wie insbesondere die neuen Länder auf die zu erwartende Rechtslage reagieren werden. Es ist daran zu erinnern, daß auch die dargelegte Meldepflicht von HBV-Carriern nichts am eingangs geschilderten Sachverhalt geändert hätte (der Carrier-Status des Chirurgen wurde erst Anfang Februar 1999 bekannt).

Schweigepflicht und rechtfertigender Notstand

Werden Beschäftigte im Gesundheitswesen gem. § 15 Abs. 1 BiostVO (für den Arbeitgeber verpflichtend) untersucht, ist gem. Anhang IV der VO eine Diagnostik auf HBV und HCV zu veranlassen.

Diesen Tatbestand zugrundelegend befinden sich Betriebsärzte zumindest in den alten Ländern (und in Thüringen) nach der bisherigen Erörterung in einem Dilemma. Weder aufgrund arbeitsmedizinischer Bestimmungen noch nach den Meldetatbeständen des geltenden und des künftigen Infektionsschutzes sind sie befugt, Dritte darüber zu informieren, daß ein Beschäftigter z.B. auf einer Station oder im Operationssaal eines Akutkrankenhauses HBV- oder HCV-Träger ist. Daß zumindest chirurgisch tätige Ärzte dadurch die Gesundheit ihrer Patienten gefährden können, ist belegt [5] und auch für Deutschland seit Anfang dieses Jahres zu bewerten.

Tabellen 1 und 2

Erweiterte Meldepflicht I (ohne Enteritis infectiosa)

	Berlin					Brandenburg					Meckl.-Vorp.					Sachsen					Sachs.-Anhalt					Thüringen				
	V	E	T	C	I	V	E	T	C	I	V	E	T	C	I	V	E	T	C	I	V	E	T	C	I	V	E	T	C	I
A-Strepto inv																	‡	‡												
A-Strept TSS																	‡	‡				‡	‡							
Borreliose		‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡		
Diphtherie	‡	+	+	‡		‡	+	+	‡		‡	+	+	‡		‡	+	+	‡		‡	+	+	‡		‡	+	+	‡	
Echinococc.																											‡	‡		
FSME																											‡	‡		
HAV		+	+			‡	+	+				+	+			‡	+	+				+	+			‡	+	+		
HBV		+	+	‡		‡	+	+	‡			+	+	‡		‡	+	+	‡			+	+	‡		‡	+	+	‡	
HCV		‡	‡	‡		‡	‡	‡				‡	‡	‡		‡	‡	‡	‡			‡	‡			‡	‡	‡		
HDV						‡	‡	‡								‡	‡	‡								‡	‡	‡		
HEV						‡	‡	‡								‡	‡	‡								‡	‡	‡		
Hepatitis, vir.		+	+			‡	+	+				+	+			‡	+	+			‡	+	+			‡	+	+		
Influenza °			+					+					+				‡	+					+				‡	+		
Ker.conj.epid							‡										‡					‡	‡							
Legionellose		‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡		
Listeriose		‡	‡				‡	‡									‡	‡								‡	‡			
M. Meningitis		+	+			‡	+	+			‡	+	+			‡	+	+			‡	+	+			‡	+	+		
M. Sepsis						‡					‡					‡					‡					‡				
Masern			+				‡	+			‡	‡	+			‡	‡	+				‡	+			‡	‡	+		
Mumps							‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡		
Pertussis			+				‡	+				‡	+				‡	+				‡	+				‡	+		
Röteln							‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡				‡	‡		
Scharlach			+				‡	+					+				‡	+					+				‡	+		
Varizel cong																	‡	‡												
Toxo Gravid					‡										‡															
Toxo kongen.		+	+				+	+				+	+				+	+				+	+				+	+		
Toxo alle							‡	‡									‡	‡												

Abkürzungen:

V=Verdacht; E=Erkrankung; T=Tod; C=Carrier; I=Infektion. Carrier beinhaltet Carrier und Ausscheider, obwohl man darunter unterschiedliches verstehen mag. Definitorische Unterschiede sind nicht zu erkennen.
+=BSeuchG; ‡=länderspezifisch erweiterte Meldepflicht

Anmerkungen:

° = Nach § 9 BSeuchG ist jeder im Labor erhobene Untersuchungsbefund, der auf eine Erkrankung an Influenza schließen läßt, (unverzüglich) zu melden. Zu gehäuftem Auftreten bzw. Ausbruchsgeschehen liegen in Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen Definitionen bzw. Regelungen vor. Thüringen: Die landesspezifischen Erweiterungen gelten als „empfohlene freiwillige Meldungen", für welche die Zustimmung des Betroffenen erforderlich ist. Sachsen: „Andere bakterielle Meningitiden sind erregerspezifisch zu melden." „Virus-Meningoenzephalitis ist erregerspezifisch zu melden."

Gesetzlich Grundlagen:

Berlin: VO vom 13.01.97; Brandenburg: VO vom 08.10.96; Mecklenburg-Vorpommern: VO vom 05.02.92; Sachsen: VO vom 11.11.95; Sachsen-Anhalt: RdErlaß vom 13.05.91; Thüringen: Vereinbarung zwischen Landesministerium, Kassenärztlicher Vereinigung und Landesärztekammer von 1991

Die Rechtsgrundlage für eine Mitteilung an Dritte (in diesem Fall das Gesundheitsamt), daß z.B. ein chirurgisch tätiger Arzt HBV- oder HCV-Träger ist, bietet der § 34 StGB (Rechtfertigender Notstand). Der Bruch der ärztlichen Schweigepflicht ist danach allerdings nur zulässig, wenn Gefahren nicht anders abwendbar sind und der Bruch der Schweigepflicht ein angemessenes Mittel zur Abwendung potentieller Gefahren für Patienten darstellt.

Eine Lösung bieten § 34 StGB (Rechtfertigender Notstand) und der schon zitierte § 9 Abs. 2 der MusterBO für Ärzte, wonach eine Offenbarung zum Schutz eines höherwertigen Rechtsgutes zulässig ist. Zunächst ist die Frage zu beantworten, wem der Befund mitgeteilt werden sollte. Da nach den Arbeitsschutzbestimmungen Beschäftigte freiwillig oder auf Veranlassung des Arbeitgebers zur Untersuchung kommen und der Schutzzweck dieses Rechtsbereiches die Gesundheit des einzelnen Arbeitnehmers ist, sprechen gewichtige Gründe dafür, keine Mitteilung an den Arbeitgeber zu machen. Der Infektionsschutz einzelner Personen wie der Allgemeinheit ist Sinn und Zweck des BSeuchG und des künftigen Infektionsschutzgesetzes. Meldewege und -verfahren sind dort vorgezeichnet, so daß eine Mitteilung an das Gesundheitsamt das sicherlich richtige Vorgehen darstellt.

Die weitaus brisantere Frage ist: Wird durch die Mitteilung, ein Beschäftigter sei HbsAg- und HbeAg-positiv ein „höherwertiges Rechtsgut" geschützt? Durch eine Meldung werden nämlich ***seine*** Grundrechte aus Art. 2 Abs. 1 GG (allgemeines Persönlichkeitsrecht) und Art. 12 Abs. 1 GG (Freiheit der Berufsausübung) tangiert. Dem entgegen steht das Recht der Patienten auf körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG). Eine Abwägung, welches Grundrecht im Einzelfall ein höherwertiges Rechtsgut darstellt, ist schwierig. Dies ist in der aktuellen Problematik aber auch nicht zu entscheiden, denn Art. 2 Abs. 1 GG garantiert eine Wahrnehmung dieses Rechtes nur, „soweit nicht die Rechte anderer verletzt" werden. Genau darum geht es aber beim Recht auf körperliche Unversehrtheit der Patienten.

§ 34 StGB gibt eine konkretere Entscheidungshilfe an die Hand. Danach ist der Bruch der Schweigepflicht gerechtfertigt, wenn ein Arzt

- in einer gegenwärtigen,
- nicht anders abwendbaren
- Gefahr
- für Leben, Leib ...
- oder ein anderes Rechtsgut
- eine Tat begeht, (Bruch der Schweigepflicht)
- um die Gefahr ...
- von einem anderen abzuwenden, ...
- Dies gilt jedoch nur, soweit die Tat ein angemessenes Mittel ist.

Gerade der letzte Satz verdient eine genauere Betrachtung. Da die betriebsärztliche Tätigkeit vor allem durch Beratung geprägt ist, muß die Sachlage mit einem Carrier (z.B. einem MRSA-Träger) zunächst vertraulich erörtert werden. Sind Hygienemaßnahmen bekannt, bei deren Einhaltung die Verbreitung bestimmter Krankheitserreger nicht zu befürchten ist, sollten diese dem Betroffenen vermittelt und ihre Einhaltung kontrolliert werden [15, 16]. Stehen ausreichende bzw. wirksame Schutzmaßnahmen nicht zur Verfügung, sollte der Beschäftigte bewogen werden, einen Wechsel des Arbeitsplatzes mit dem Arbeitgeber unter Hinzuziehung eines sachverständigen Arztes zu erörtern. Erst wenn dieses Verfahren abgelehnt wird oder die Verhandlungen nicht zu einem befriedigenden Ergebnis führen, ist eine Meldung aufgrund seuchenrechtlicher Vorschriften oder im Rahmen des rechtfertigenden Notstandes sachlich geboten. Konkrete Vorschläge zur Regelung der Beschäftigung von HBV-, HCV- und HIV-infektiösem medizinischen Personal haben Hasselhorn und Hofmann gemacht; in diesem Beitrag werden auch die „Tätigkeiten mit Übertragungsmöglichkeiten" definiert [17]. Diese Leitlinien sollten zur Beurteilung, ob wirksame Schutzmaßnahmen zur Verfügung stehen (s.o.), herangezogen werden.

Danksagung. Die Tabellen im Anhang hat Herr Dr. E. Werner vom Fachgebiet 21, Epidemiologisches Datenzentrum am RKI, erarbeitet und mir zur Verfügung gestellt, dafür bedanke ich mich sehr herzlich.

Literatur

1. Die Welt, 9.3.99
2. Bild Zeitung, 8.3.99
3. Focus, 11/99
4. F. Hofmann in Süddeutsche Zeitung, 16.3.99
5. Hasselhorn HM, Hofmann F (1998) **Nosokomiale Hepatitis-B-Virus-, Hepatitis-C-Virus- und HIV-Infektionen durch infektiöses medizinische Personal.** Gesundheitswesen 60: 545–551
6. Sommer A (1998) **Die ärztliche Schweigepflicht.** Versicherungsmedizin 50: 1–2
7. Stein R (1999) **Konfliktträchtige Schweigepflicht. Ärzte- und Juristentagung I.** Berliner Ärzteblatt, S 25–26
8. Ratzel R, Heinemann N (1999) **Ärztliche Schweigepflicht – Sozialgeheimnis – Datenschutz.** Mikrobiologe 7: 170–175
9. **Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit.** BGBl I 1999, S 50–60
10. Blome O (1998) **Der Arzt im Spannungsfeld zwischen der Schweigepflicht und der Anzeigepflicht von Berufskrankheiten.** Pneumologie 52: 680–683
11. **(Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages in Eisenach.** (1997) Deutsches Ärzteblatt 94, C1772–1780
12. **Berufsordnung der Ärztekammer Berlin.** (1997) Berliner Ärzteblatt , S 23–33
13. Schumacher W, Meyn E (1992) **Bundes-Seuchengesetz (Kommentar).** 4. Aufl., Deutscher Gemeindeverlag, Köln 1992, Erl. Zu § 6, 23
14. Schumacher W, Meyn E: a.a.o, Erl. zu § 3, 16
15. Für freiwilligen HIV-Test. **Gemeinsame Stellungnahme des BMG und der BÄK zum Problem der Übertragung von HIV durch Zahnärzte und Ärzte.** Deutsches Ärzteblatt 88 (1991), C1524–1525
16. **Hygienische Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung von HIV im Krankenhaus** (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) (1988) Bundesgesundhbl 31, 97–98
17. Hasselhorn HM, Hofmann F (1998) **Zur Regelung der Beschäftigung von HBV-, HCV- und HIV-infektiösen medizinischen Personals in Deutschland.** In: Hofmann F, Jilg W (Hrsg) Nosokomiale Übertragung von HBV, HCV und HIV. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, S 93–95

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 486–498 © Springer-Verlag 1999

U. Marcus • Robert Koch-Institut, Berlin

6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago

Teil II

Foto 1 ▲ **Downtown Chicago**

Antiretrovirale Therapie – wann und wie beginnen?

Über den geeignetsten Zeitpunkt zum Beginn einer antiretroviralen Behandlung bestehen nach wie vor unterschiedliche Auffassungen. Über die Erfolgsaussichten des ersten Therapieregimes entscheidet die klinisch/virologische Ausgangssituation des Patienten, die Potenz der eingesetzten Medikamentenkombination und nicht zuletzt die Therapieadhärenz des Patienten, die durch gewissenhafte und sorgfältige Aufklärung und Führung durch den Arzt gefördert werden sollte.

Mangelhafte Adhärenz ist heute eine der häufigsten, wenn nicht gar die häufigste Ursache eines virologischen Therapieversagens (=Viruslast sinkt nicht unter die Nachweisgrenze, Tabelle 2, [Abstr. 92]), und obwohl bzw. weil das Ausmaß der individuellen Adhärenz durch die behandelnden Ärzte oft nicht richtig eingeschätzt werden kann, ist eine intensive Arzt-Patienten-Kommunikation zu diesem Thema unerläßlich (Abb. 1) [Abstr. 95, 97]. Der Beginn einer antiretroviralen Therapie ist nur selten eine Entscheidung, die von Seiten des Patienten unter Zeitdruck gefällt werden muß. Daß Vorbereitung auf und Führung des Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie trotzdem vielfach zu wünschen übrig lassen, ist eher den Wissensdefiziten, mangelndem Einfühlungsvermögen und teils ökonomisch bedingten Zeitlimits der behandelnden Ärzte geschuldet.

Vor kurzem wurde publiziert, daß die Viruslast bei HIV-Infizierten geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist [8]. Die Behandlungsempfehlungen für HIV-Infizierte beruhen jedoch auf Analysen des natürlichen Verlaufs einer HIV-Infektion bei nahezu ausschließlich aus Männern bestehenden Langzeitkohortenstudien. Die Autoren der genannten Publikationen gelangten zu der Schlußfolgerung, daß Frauen bereits bei niedrigerer Viruslast ein gleich großes Progressionsrisiko wie Männer aufweisen und deshalb schon bei halb so hohen Grenzwerten behandelt werden sollten. Dies wurde in Chicago kritisch diskutiert: Auf Grundlage einer der größten Datensammlungen zum HIV-Krankheitsverlauf bei Frauen konnten Anastos et al. [Abstr. 274] aufzeigen, daß ein Teil der Unterschiede durch unterschiedliche Infektionsrisiken und geschlechtsspezifische Unterschiede bei den CD4-Zellzahlen erklärbar ist. Auch nach Berücksichtigung dieser Faktoren bleibt noch ein durchschnittlich 20 bis 35% niedriger Viruslastspiegel bei Frauen. Wenn jedoch modellhaft an größeren Kohorten berechnet wird, um wieviel größer der Anteil der z.B. nach den US-Richtlinien zu behandelnden Frauen bei Berücksichtigung dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede wäre, ergibt sich lediglich eine relativ geringe Zunahme um ca. 5%. Auch andere vergleichende Analysen von HIV-infizierten Männern und Frauen, z.B. an der Johns Hopkins Universitätsklinik in Baltimore oder in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie, finden keine derart signifikanten Geschlechtsunterschiede, daß eine Änderung von Behandlungsempfehlungen erforderlich wäre [9–11].

Die Entscheidung, mit welchen spezifischen Kombinationen bei antiretroviral naiven Patienten mit der Behand-

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin

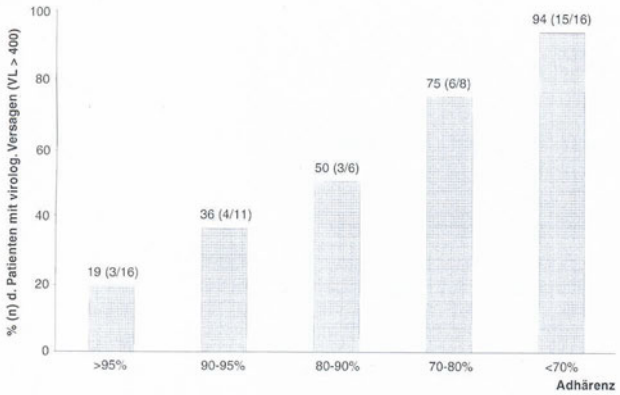


Abb. 1 ▲ **Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Adhärenz, gemessen mittels elektronischer Registrierung der Öffnungszeit und -häufigkeit der Medikamentenboxen [nach Abstr. 92]**

Tabelle 1
Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und Behandlungserfolg (Quelle: Paterson et al. [Abstr. 92])

Ausmaß der Adhärenz	Anteil (%) mit Viruslast <400	Durchschnittl. Änderung der CD4-Zellzahl/mm³
>95%	81	+60
90–95%	64	+54
80–90%	50	
70–80%	25	–13
<70%	6	

Tabelle 2
Atlantic-Studie: d4T+ddI+IDV vs. d4T+ddI+NVP vs. d4T+ddI+3TC *

Viruslast	Analyse	D4T/ddI/IDV	D4T/ddI/NVP	D4T/ddI/3TC
Anteil mit <50 Kopien/ml	Intent to treat	71%	67%	56%
	As treated	83%	85%	64%

** Zwischenergebnisse nach 24 Wochen [Abstr. 18]*

Tabelle 3
CNA3005-Studie: ZDV+3TC+ABC vs. ZDV+3TC+IDV *

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/IDV
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml	Intent to treat-Analyse	65%	65%
	As treated-Analyse	87%	85%
Anteil der Studienabbrecher		33%	34%
Abbruch wg. Nebenwirkungen		14%	15%
Abbruch wg. virol. Versagens		2%	2%

** Zwischenergebnis nach 24 Wochen [Abstr. 20]*

lung begonnen werden sollte, läßt sich immer weniger an Hand kurzfristiger Wirksamkeitskriterien fällen. Nach den derzeit zur Verfügung stehenden Maßstäben sind Kombinationen von (drei) Nukleosidanaloga (NRTI), Nukleosidanaloga und Proteaseinhibitoren (PI), Nukleosidanaloga und nichtnukleosidischen RT-Inhibitoren (NNRTI) sowie aller drei Medikamentenklassen virologisch ähnlich gut wirksam [Abstr. 18] (Tabellen 2, 3). Die scheinbare anfängliche Vergleichbarkeit von Nukleosidanaloga – Zweifachkombinationen mit Tripelkombinationen stellt sich als trügerisch heraus, wenn als Erfolgsparameter ein Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze von ultrasensitiven anstelle der bisher üblichen Viruslastnachweisverfahren verwendet wird [HIV-NAT 003-Studie; Abstr. 623]. Da andererseits aber v.a. bei mit niedriger Ausgangsviruslast mit NRTI-Doppelkombis behandelten Patienten diese durchaus längere Zeit unter 500 Kopien/ml gehalten werden kann, ist bei solchen Patienten die Weiterführung dieser Zweifachkombos zu rechtfertigen.

Für vorausschauende Behandlungsentscheidungen hilfreiche Parameter wie die Dauerhaftigkeit der Virusunterdrückung, Vergleiche der Wirksamkeit der Unterdrückung der Virusreplikationen im lymphatischen Gewebe und Erfahrungen mit weiteren Behandlungsoptionen bei Versagen des ersten Therapieregimes fehlen noch weitgehend.

Gewisse Wirksamkeitsunterschiede deuten sich an bei Subanalysen von (zuvor therapienaiven) Studienteilnehmern, deren Ausgangsviruslast >100 000 Viruskopien ml betrug:

- NRTI-Dreierkombos mit Abacavir (ABC) scheinen bei solchen Personen wirksamer als NRTI-Dreierkombos ohne Abacavir [Abstr. 20].
- Efavirenz (EFV) scheint von den drei NNRTI nach diesem Maßstab die wirksamste Substanz, was durch die Überlegenheit gegenüber einem PI-enthaltenden Kombinationsregime im direkten Kopf-an-Kopf-Vergleich bekräftigt wird (Tabelle 4) [Abstr. LB16].
- Vierfachkombinationen aus 2 NRTI und 2 PI oder 2 NRTI, einem NNRTI

Tabelle 4
DMP266-006-Studie: ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/IDV vs. EFV/IDV *

		ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/IDV	EFV/IDV
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (alle)	Intent to treat-Analyse	71%	48%	54%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	Intent to treat-Analyse	70%	42%	39%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (alle)	As treated Analyse	98%	86%	84%
Anteil mit Viruslast <400 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	As treated Analyse	100%	82%	62%

** Zwischenergebnis nach 48 Wochen [Abstr. LB16]*

und einem PI schneiden in der Regel etwas günstiger ab als Dreifachkombos mit nur einem PI bzw. 1 NRTI, 1 NNRTI und 1 PI, was z.T. jedoch auch an einer verbesserten PI-Pharmakokinetik mit gleichmäßigen Wirkspiegeln, verminderter Tablettenzahl und Einnahmehäufigkeit und damit erleichterter Adhärenz liegen könnte.

- Zweifachkombinationen von ABC und einem PI oder einem NNRTI und einem PI erzielen den Standardtherapien (2 NRTI+1 PI) vergleichbare Resultate. Für die ABC+PI-Kombinationen sind Patientenzahlen und Beobachtungsdauer aber noch zu gering [Abstr. 625, 626], bei den PI-NNRTI-Kombos stellt sich die Frage, ob es klug ist, die beiden derzeit potentesten Substanzklassen bereits mit einem initialen Therapieregime aufs Spiel zu setzen.
- Bei PI-Doppelkombos ohne RT-Inhibitoren besteht das Risiko, daß das Virus in Kompartimenten wie dem ZNS nicht ausreichend gehemmt wird [Abstr. 403].

Sequenzierung von Medikamenten und Therapiewechsel

Bezüglich der Sequenzierung von NRTIs haben sich frühere Befürchtungen, eine Zidovudin (ZDV)-Behandlung könnte durch eine Veränderung der intrazellulären Phosphorilierungskompetenz von Zellen die Wirksamkeit einer nachfolgenden d4T-Behandlung abschwächen, bislang nicht bestätigen lassen. Weder bei den intrazellulären Triphosphat-Leveln von d4T noch in der klinischen Wirksamkeit nach einem entsprechenden Therapiewechsel zeigen sich signifikante Unterschiede [Abstr. 487, [12]]. Hingegen wird berichtet, daß nicht nur sog. Multi-Drug-Resistenzmutationen im RT-Gen (an den Kodons 151 und zwischen den Kodons 67 und 70) zur Kreuzresistenz gegen ZDV und d4T führen, sondern daß auch unter d4T-Therapie eine ZDV-„typische" Mutation am Kodon 215 auftreten kann [Abstr. 116]. Daß mit dem derzeitigen Verständnis von Resistenzentwicklung jedoch noch nicht alles erklärbar ist, ergibt sich aus einer thailändischen Studie. In dieser wurden die Teilnehmer nach 48wöchiger ddI/ d4T-Behandlung randomisiert entweder sofort auf ZDV/3TC umgestellt oder erst nach einem Wiederanstieg der Viruslast (>1 log über dem Tiefstpunkt). Nach 80 Wochen lag die Viruslast bei sieben von 19 frühen Umstellungen unter der Nachweisgrenze, jedoch noch bei 19 von 26 nicht umgestellten. 10 von 36 der mit ddI/d4T Weiterbehandelten waren wegen virologischen Versagens auf ZDV/3TC umgestellt worden. Diese Differenzen sind statistisch gesehen allerdings nicht signifikant [Abstr. 376].

Freilich sollte, wo immer möglich, bei Versagen eines Therapieregimes auf eine potentiell stärkere Kombination umgestellt werden. Die derzeit häufigsten klinischen Situationen dürften diesbezüglich Umstellungen von 2 NRTIs oder einer Standard-Tripel-Kombination (2 NRTI+1 PI) auf ein neues Behandlungsregime darstellen.

Die ACTG 364-Studie [Abstr. 489] legt nahe, daß nach intensiver NRTI-Vorbehandlung eine Umstellung auf zwei neue NRTI + dem Proteaseinhibitor Nelfinavir (NFV) zu einer virologisch deutlich geringeren Erfolgsrate führt als eine Umstellung auf zwei neue NRTI+Efavirenz oder 2 NRTI + Efavirenz + Nelfinavir (Tabelle 5). Auch die SPICE- Studie zeigt, daß bei länger mit NRTIvorbehandelten Patienten eine Vierfachtherapie mit Nelfinavir + Saquinavir (SQV) + zwei neuen NRTI-wirksamer ist als eine Tripeltherapie mit NFV oder SQV + zwei neuen NRTI (Tabelle 6). Die ACTG 368-Studie macht deutlich, daß bei NRTI vorbehandelten Patienten eine Umstellung auf Abacavir + PI + NNRTI nicht wirksamer ist als eine entsprechende Kombination, in der an Stelle von Abacavir zwei andere NRTIs verwendet werden. Das alleinige Vorliegen einer 184-Mutation schränkt die Wirksamkeit von ABC aber nicht spürbar ein [Abstr. 114].

Versagt eine Standard-Tripelkombination virologisch, ist die Situation noch komplizierter: Einige Studien mit Resistenzbestimmungen deuten darauf hin, daß bei einem solchen Versagen nicht automatisch eine Resistenz gegen alle Kombinationspartnern vorliegen muß. Gar nicht so selten sind in solchen Fällen lediglich genotypische Resistenzmutationen gegen NRTIs, nicht jedoch gegen PIs nachzuweisen. Dieses Phänomen kann natürlich auch auf mangelhafter Compliance beruhen, in einigen Fällen sind aber durchaus – oft im unteren Grenzbereich der Wirksamkeit lie-

Tabelle 5
ACTG 364-Studie: EFV+NRTIs vs. NFV+NRTIs vs. EFV+NFV+NRTIs bei intensiv mit NRTIs vorbehandelten Patienten *

		EFV+NRTIs	NFV+NRTIs	EFV+NFV+NRTIs
Anteil mit Viruslast <500 Kopien/ml	Intent to treat-Analyse	60%	35%	74%
Anteil mit virologischem Therapieversagen		31%	46%	18%

** Zwischenergebnissee nach 40–48 Wochen [Abstr. 489]*

Tabelle 6
SPICE-Studie: FTV+2NRTI vs. NFV+2NRTI vs. FTV+NFV+2NRTI vs. FTV+NFV nach NRTI-Vorbehandlung *

		FTV+2NRTI (*n*=26)	NFV+2NRTI (*n*=26)	FTV+NFV+2NRTI (*n*=51)	FTV+NFV (*n*=54)
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml (alle)	Intent to treat-Analyse	35%	35%	51%	21%
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml (Ausgangs-Viruslast >100.000)	Intent to treat-Analyse	20%	14%	86%	12%
Anteil mit Viruslast <50 Kopien/ml	As treated-Analyse	69%	90%	79%	44%
Cross-over wg. virologischen Versagens		6	8	2	16

** Ergebnisse nach 72 Wochen [Abstr. 389]*

gende – PI-Spiegel nachzuweisen. Theoretisch würde in solchen Fällen ein nur teilweiser Austausch der Medikamente unter Beibehaltung und möglichst Intensivierung der PI-Komponente (z.B. durch PI-PI oder PI-Delavirdin (DLV)-Kombination) in Frage kommen. Noch gibt es dafür aber erst wenige klinische Erfahrungen (einige Erfolge bei Indinavir (IDV)+DLV-Intensivierung). Üblicherweise würde man bei Versagen einer PI-Tripelkombination auf eine gänzlich neue Vier- bis Fünffachkombination mit zwei neuen NRTIs, einem oder zwei neuen PIs (u.a. Ritonavir (RTV)+SQV: besonders erfolgreich nach Umstellung von NFV: 14 von 24 Umgestellten hatten 48 Wochen nach Umstellung immer noch eine Viruslast <500 Kopien/ml [13]) einem NNRTI und ggf. zusätzlich noch dem neuen Nukleotidanalogon Adefovir (ADV) umzustellen versuchen. Auf jeden Fall sollte sowohl bei Verdacht wie auch bei Nachweis von PI-Resistenzmutationen und PI-Kreuzresistenzen nach Möglichkeit trotzdem noch eine PI-Komponente in das Salvage-Regime mithineingenommen werden. Versuche, bei bestehender Multi-Drug-Resistenz gegen Protease-Inhibitoren und Nukleosidanaloga eine Salvage-Therapie mit EFV+ADV+ddI+Hydroxyurea durchzuführen, erbrachten – bei kleiner Teilnehmerzahl – einen hohen Prozentsatz nur transienten Ansprechens und, bei den zunächst erfolgreich Ansprechenden, eine hohe Abbruchquote aufgrund von Nierenschädigungen [Abstr. 135]. Innerhalb des in den USA bestehenden „Expanded Access"-Programms für das noch nicht zugelassene Adefovir gibt es bislang keine Anhaltspunkte für eine gesteigerte Toxizität dieser oder ähnlicher Medikamentenkombinationen [Abstr. 379], aber die in diesem Programm angegebene Rate von schwerer Nierentoxizität ist unabhängig von den konkreten Kombinationspartnern sehr gering (0,8%), so daß vermutet werden muß, daß die Behandler, vorgewarnt durch entsprechende Studienergebnisse, auf diese Nebenwirkung sorgfältig achten und frühzeitig das Medikament absetzen.

Die klinische Erfahrung sowie die Überlegungen, daß ein unter PI-Selektionsdruck stehendes Virus oftmals durch Fitneßeinbußen geschwächt wird, sprechen trotz PI-Kreuzresistenzen für eine PI-Komponente in Salvage-Regimen. Das im Rahmen eines Expanded-Access-Programmes auch in Deutschland verfügbare Amprenavir kommt, nicht nur wegen seiner Unverbrauchtheit, sondern auch wegen eines relativ eigenständigen Resistenzprofils (Kreuzresistenzen gegen die anderen Protease-Inhibitoren „nur" in 40–50%, [Abstr. 118, 119]) dafür bei PI-Versagen in Frage.

Eine noch ausgeprägtere Wirksamkeit bei Vorliegen von PI-Kreuzresistenzen versprach man sich von ABT-378, einem neuen, hochwirksamen PI von Abbott. Die hochgeschraubten Erwartungen müssen aber wohl etwas zurückgenommen werden, zeigen doch erste Erfahrungen in einer Phase-II-Studie mit PI-erfahrenen Studienteilnehmern, daß bei einem Teil nach Umstellung auf ABT-378 gar keine oder nur kurz anhaltende Absenkungen der Viruslast beobachtet werden können. Andere, hoffentlich noch weniger mit

Kreuzresistenz behaftete neue PIs wie Pharmazia/Upjohns Tipranavir und weitere Substanzen z.B. von Agouron gehen erst im Laufe dieses Jahres in erste Phase-I und -II-Studien bei PI-erfahrenen Patienten.

Nebenwirkungen von Protease-Inhibitoren

Ein anderer Grund, das Therapieregime zu wechseln, kann in Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen bestehen. Psychisch belastend und körperlich entstellend können Lipodystrophien sein, die unter Behandlung mit Protease-Inhibitoren auftreten. In mehreren Studien wurde geprüft, ob bei solchen Patienten eine Umstellung des Protease-Inhibitors auf Nevirapin oder Efavirenz zur Besserung der Symptomatik führt, ohne daß die antiretrovirale Wirksamkeit gefährdet wird. Zumindest, wenn von einer Situation aus umgestellt wird, in der die Virusreplikation weitgehend unterdrückt ist, scheint eine solche Umstellung möglich und führt bei Wechsel auf Nevirapin in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Fettstoffwechselstörungen [Abstr. 381, 670, LB14]. Die Effekte eines Wechsels auf Efavirenz sind nicht so eindeutig, aber die geringen Fallzahlen erlauben noch keine abschließende Beurteilung [Abstr. 669].

Zum Lipodystrophiesyndrom gab es wenig wirklich Neues. Zwei Untersuchungen stützen mit in vitro-Befunden die von Carr et al. publizierte Hypothese, wonach die Protease-Inhibitoren in den Metabolismus von Fettzellen, die Signalübertragung durch den Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPARγ) und den Retinoid X Receptor α (RXRα) sowie in den Retinsäure-Stoffwechsel über Bindung an das Cytoplasmic Retinoic Acid-binding Protein Type-1 (CRABP-1) eingreifen [Abstr. 665, 666]. Der letztgenannte Befund wird auch durch eine Kasuistik untermauert: ein HIV-Patient, welcher wegen schwerer Akne mit Isotretinoin behandelt wurde, entwickelte unter einer neu begonnenen antiretroviralen Kombinationstherapie bestehend aus Ritonavir, Indinavir, ZDV und 3TC eine ausgeprägte Triglyceridämie verbunden mit Symptomen wie trockener Haut, aufgesprungenen Lippen, Haarausfall und Haarveränderungen, die durch toxische Isotretinoin-Spiegel erklärbar wären [14]. Die Autoren empfehlen daher, Isotretinoin unter die Medikamente zu subsumieren, die nicht gleichzeitig mit Protease-Inhibitoren verabreicht werden sollten.

Vergleichende Studien belegen inzwischen, daß das Auftreten von Lipodystrophien, Fett- und Glukosestoffwechselstörungen tatsächlich eine Folge der Protease-Inhibitorbehandlung ist, wobei die Veränderungen in sehr unterschiedlicher Schwere auftreten. Eine Abhängigkeit von bestimmten Protease-Inhibitoren läßt sich bislang nicht feststellen, eine Gruppe berichtet aber, daß das Syndrom unter PI-Zweifachkombinationen häufiger und ausgeprägter auftritt [Abstr. 647]. In der bisher größten Studie zur Häufigkeit des Syndroms mit 486 Patienten, die durchschnittlich 18 Monate lang mit mindestens einem Protease-Inhibitor behandelt worden waren, wurden bei 78% der Behandelten klinische Zeichen einer Lipodystrophie festgestellt. 20% zeigten lediglich einen Verlust subkutanen Fettgewebes in der Peripherie, 16% wiesen lediglich eine Zunahme von Fettgewebe im Rumpfbereich auf, 42% hatten beide Erscheinungen. Assoziiert mit dem Lipodystrophiesyndrom waren metabolische Störungen wie Hypercholesterinämien (75%), Triglyzeridämien (40%), gestörte Glukosetoleranz (29%) und Diabetes mellitus (6%)[Abstr. 641, 642].

Ähnliche Erscheinungen können in deutlich geringerer Frequenz aber auch unter Therapien ohne Protease-Inhibitoren auftreten. Sowohl Lamivudin als auch Stavudin werden in solchen Fällen als mögliche Auslöser verdächtigt [15, Abstr. 653, 660]. Längerfristige Folgen der Stoffwechselstörungen im Sinne eines erhöhten Risikos für Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung lassen sich noch nicht richtig quantifizieren, vor allem bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren (z.B. Rauchen) kann es aber durchaus zu ernsten Komplikationen wie Myokardinfarkten kommen [Abstr. 656].

Simplifizierung von Kombinationstherapien durch einfachere Dosierung und Ausnutzung von Medikamenteninteraktionen

Einige Medikamente, die bisher zweimal täglich dosiert werden, können theoretisch auf Grund ihrer langen Halbwertzeit auch einmal täglich dosiert werden. Klinische Studien, in denen eine solche einfachere Dosierung erfolgt, zeigen bislang keine Wirksamkeitseinbußen und keine gesteigerten Nebenwirkungsraten bei einem solchen Vorgehen. Dies trifft auf die Substanzen Nevirapin, Didanosin und Lamivudin zu. Efavirenz und Adefovir wurden von vorneherein für eine einmal tägliche Dosierung geprüft.

Umstellung der Tagesdosierungen

Praktisch bedeutsamer als eine Umstellung von zweimal täglich auf einmal täglich ist die Umstellung von dreimal tägliche auf zweimal tägliche Gabe. Dazu liefen bzw. laufen Studien mit Nelfinavir (2×1.250 mg/d), Saquinavir (Fortovase 2×1.600 mg/d [Abstr. 390]), Delavirdin (2×600 mg/d) und Indinavir (2×1.200 mg/d). Bis auf Indinavir scheint auf Grund der pharmakokinetischen und bisherigen klinischen Daten eine zweimal-tägliche Dosierung möglich [Abstr. LB15]. Um beim Indinavir gefahrlos auf eine zweimal tägliche Dosierung zu kommen, bedarf es eines Tricks: eine ausreichende Verlängerung der Plasmahalbwertzeiten kann durch Kombination mit den als Cytochrom-P450-Inhibitoren wirkenden Substanzen Ritonavir und Delavirdin erreicht werden. Die Firma Abbott hatte die Kombination Indinavir+Ritonavir als erste getestet und eine Dosierung von jeweils 400 mg 2×/Tag empfohlen. Mit dieser Dosierung werden für beide Protease-Inhibitoren therapeutisch wirksame Spiegel erreicht, die Indinavir-Spitzenkonzentrationen fallen deutlich geringer aus womit die Gefahr von Nierensteinbildungen sinkt und Essensbeschränkungen im Zusammmenhang mit der Medikamenteneinnahme unnötig werden [Abstr. 677].

Die klinische und virologische Wirksamkeit dieser Kombination ist sehr gut [Abstr. 631], aber die Erfahrungen bezüglich längerfristiger Nebenwirkungen (Fettstoffwechsel) fehlen noch. Da bei dieser Dosierung nur noch ein Drittel der sonst notwendigen Indinavir-Dosis pro Patient erforderlich ist, ist Indinavir-Hersteller MSD jetzt auch auf den fahrenden Zug aufgesprungen und testet anders dosierte Kombinationen, die mehr Indinavir und weniger Ritonavir enthalten [Abstr. 362]. Mit Dosierungen von Ritonavir/Indinavir in Mengen von 100/800, 200/600, 200/800 und 400/400 mg wird eine zweimal tägliche Dosierung möglich und Essensbeschränkungen entfallen. Lediglich bei der 400/400 mg Dosierung sinkt jedoch der Plasmaspitzenwert von Indinavir, bei den anderen Dosierungen muß also weiterhin auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. In der Merck-Studie, die über einen Zeitraum von 14 Tagen bei gesunden Probanden lief, werden für die Dosierungen mit der 400 mg-Dosis von Ritonavir deutlich höhere Nebenwirkungsraten angegeben als für die hohen Indinavir- und niedrigen Ritonavir-Dosierungen. Diese Beobachtung führt aber etwas in die Irre, da Ritonavir nicht einschleichend dosiert wurde und eine relativ hohe Rate gastrointestinaler Beschwerden in den ersten Tagen der Behandlung daher nicht verwunderlich ist.

Auch in Kombination mit Delavirdin könnte eine zweimal tägliche Gabe von Indinavir in Frage kommen. Daten für diese Kombination liegen bislang aber nur für eine dreimal tägliche Dosierung vor, bei der die Delavirdin-Dosis 3×400 mg/Tag, die Indinavir-Dosis 3×600 mg/Tag beträgt [Abstr. 384]. Weitere PI-Kombinationen, zu denen bislang wenig Erfahrungen vorliegen, sind Ritonavir+Nelfinavir sowie Indinavir+Nelfinavir. Beide Kombinationen wurden bislang nur an kleinen Patientenzahlen geprüft. Ritonavir 2×400mg+Nelfinavir 2×500–750 mg erlaubt eine zweimal täglich Dosierung mit reduzierter Einzeldosierung. Nebenwirkungen bestehen hauptsächlich in Durchfällen und Übelkeit, eine befriedigende virologische Wirksamkeit wird nur erreicht, wenn zusätzlich ein oder zwei RT-Inhibitoren gegeben werden [Abstr. 393]. Bei der Kombination Indinavir+Nelfinavir kann die Tablettenmenge gegenüber der dreimal täglichen Dosierung der Einzelsubstanzen nur minimal reduziert werden (2×1.200 mg/2×1.250 mg), zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen lassen die kleinen Zahlen noch keine Aussagen zu [Abstr. 364].

Wechselwirkungen

Sehr kompliziert wird es, wenn sich in einem Therapieregime mehr als zwei Substanzen gegenseitig beeinflussen. Die erste Studie zu solchen Kombinationen, die ACTG-Studie 359, enthält eine Substudie, die ACTG 884, in der die Pharmakokinetik der Kombinationssubstanzen gemessen wird. Kombiniert werden in der sechsarmigen Studie RTV+SQV±DLV±ADV sowie NFV+SQV±DLV±ADV. Bei diesen Kombinationen ergibt sich, daß DLV die Plasmaspiegel von RTV, SQV und NFV erhöht. Eine Dosisreduktion erscheint aber nur angebracht für Ritonavir (d.h. RTV-Dosierung in dieser Kombination <400 mg 2×/Tag). Unerwarteterweise ergab sich eine Verminderung des Delavirdinspiegels durch Adefovir, die sich in den entsprechenden Kombinationsarmen auch auf den Saquinavir-Spiegel auswirkt [Abstr. 365]. Diese bisher unbekannte Wechselwirkung könnte auf eine Beeinflussung des P-Glykoprotein-Transportmechanismus durch Adefovir zurückzuführen sein. Diese Studie zeigt, daß Wechselwirkungen bei Kombination von mehr als zwei miteinander interagierenden Substanzen nicht mehr vorhersehbar sind und daher pharmakokinetische Interaktionsstudien erforderlich machen.

Neben Wechselwirkungen zwischen den antiretroviralen Substanzen müssen auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Von großer praktischer Bedeutung sind Wechselwirkungen z.B. mit Methadon, da sich unter den HIV-Infizierten viele Drogengebraucher befinden, die mit Methadon substituiert werden. Aus zwei Studien wurden bisher nicht bekannte Interaktionen berichtet. Nicht ganz überraschend kommt die Nachricht, daß Nevirapin die Methadon-Verstoffwechslung beschleunigt, d.h. daß die Methadon-Dosis unter Nevirapin-Behandlung eskaliert werden muß [Abstr. 372]. Unerwartet kommt die Erkenntnis, daß ddI- und der d4T-Spiegel bei gleichzeitiger Methadongabe sinken (um 40% bzw. 25–30%), was evt. eine höhere Dosierung dieser Nukleosidanaloga erforderlich macht. Der Methadonspiegel bleibt hingegen unbeeinflußt [Abstr. 371].

Nebenwirkungsspektren neuer antiretroviraler Substanzen

Efavirenz, ein neuer nicht-nukleosidischer RT-Inhibitor, wird im allgemeinen relativ gut vertragen. Hauptnebenwirkungen sind zentralnervöse Störungen wie Benommenheit, Konzentrationsschwäche, Schläfrigkeit, ungewöhnliche Träume und Schlafstörungen, welche bei 2–3% der Behandelten zum Therapieabbruch führen, ein selten schwer ausgeprägtes Arzneimittelexanthem zu Beginn der Behandlung, welches nach bisheriger Erfahrung in 1,7% der Fälle zum Behandlungsabbruch führt und – in erster Linie bei vorbelasteten Patienten (HCV-Infektion, andere lebertoxische Medikamente) – Erhöhungen der Leberwerte [Abstr. 655].

Das Nebenwirkungsspektrum des neuen Protease-Inhibitors Amprenavir der Firma Glaxo Wellcome umfaßt in erster Linie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) sowie ein Arzneimittelexanthem, welches bei ca. 10% der Behandelten auftritt. Die Häufigkeit metabolischer Störungen läßt sich noch nicht richtig beurteilen, da die Behandlungszeiten bei den meisten Patienten noch relativ kurz sind [Abstr. 386].

Verbessert der Einsatz von Resistenztests den Behandlungserfolg?

Einige retrospektive Studien zeigen mittlerweile, daß das durch Sequenzierung bestimmte Resistenzmuster vor Umstellung einer antiretroviralen Therapie eine gute Vorhersage des Umstellungserfolges ermöglichen könnte [16].

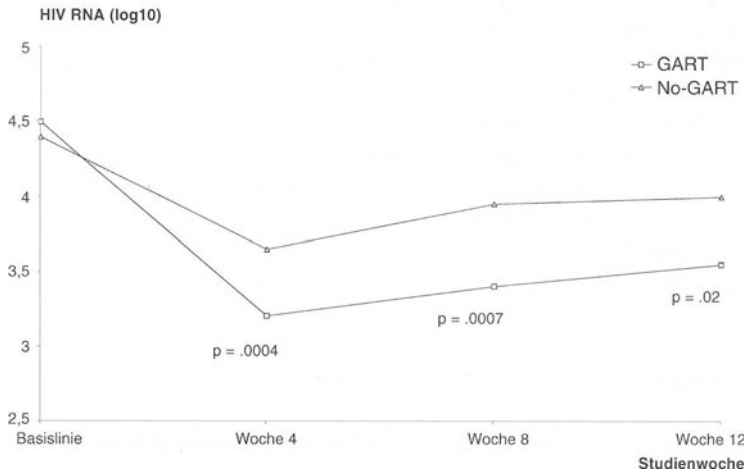


Abb. 2 ▲ **Auswirkung der Kenntnis des Resistenzprofils auf den Erfolg einer Therapieumstellung: Die mit GART bezeichnete Linie gibt den Verlauf der Viruslast nach Therapieumstellung in der Patientengruppe an, deren Behandler die Ergebnisse einer genotypischen Resistenztestung inklusive einer Interpretation und Behandlungsempfehlung von Expertenseite mitgeteilt bekommen hatten, die mit No-GART bezeichnete Linie spiegelt den Verlauf von Therapieumstellungen ohne Kenntnis des Resistenzprofils [nach Abstr. 144]**

Diese Vorhersagefähigkeit läßt sich durch weitere retrospektive Analysen sicherlich noch verfeinern: die Korrelation von Basissequenzen mit Behandlungserfolg in der ACTG 241-Studie (ZDV+ddI+NVP vs. ZDV+ddI) ergibt beispielsweise, daß vorbestehende Mutationen an den Kodons 214, 202 und 60 die Auswirkungen der Resistenzmutation 215F/Y erheblich modifizieren können [Abstr. 14]. Die Hoffnung, mit Hilfe ausreichend großer Datenbanken genotypische Resistenztests auch für quantifizierbare Resistenzbestimmungen nutzen zu können, erscheint also durchaus realistisch. Aber bereits mit vorhandenen genotypischen Resistenztests können bei Interpretation der Testergebnisse durch Experten Behandlungsvorschläge gemacht werden, die zumindest kurzfristig zu besseren Behandlungsergebnissen führen als Entscheidungen, die ohne Kenntnis des Resistenzstatus getroffen werden.

In einer randomisierten Vergleichsstudie wurde den behandelnden Ärzten von HIV-Patienten, die auf ein neues Therapieregime umgestellt werden sollten, entweder das Resistenzmuster zusammen mit einer Expertenempfehlung für ein neues Therapieregime mitgeteilt oder die Umstellung erfolgte allein auf Grundlage der Einschätzung und Erfahrung des Behandlers. Die meisten Patienten erhielten vor Umstellung entweder ZDV+3TC oder d4T+3TC und entweder Indinavir oder Nelfinavir. Für die Hälfte war diese Therapie die erste mit antiretroviralen Substanzen. 75% aller Teilnehmer wiesen Resistenzmutationen gegen mindestens ein Nukleosidanalogon und mindestens eine PI-Resistenzmutation auf, 20% nur Mutationen im Bereich des RT-Gens. 12 Wochen nach der Therapieumstellung lag die Viruslast bei den resistenzgetesteten Patienten um 1,17 log 10 niedriger, bei der Vergleichsgruppe nur um 0,62 log 10 [Abstr. LB8]. 86% der Resistenzgetesteten wurden nach der Umstellung mit mindestens drei Substanzen behandelt, gegen die keine genotypische Resistenz vorlag, während in der Vergleichsgruppe 50% mit weniger als drei Substanzen behandelt wurden, gegen die genotypisch noch keine Resistenz bestand. Die Behandler mußten sich bei ihren Therapieentscheidungen nicht an die Expertenempfehlungen halten. Diejenigen Patienten, bei denen der Expertenrat befolgt wurde, zeigten aber in der Regel ein besseres Ansprechen als diejenigen, bei denen deutlich von der Empfehlung abgewichen wurde.

Eine praktische Schwierigkeit für eine frühzeitige Erkennung von Resistenzentwicklung besteht derzeit darin, daß die Viruslast höher als 1000 Kopien/ml liegen muß, um ausreichend Material für eine Testung zu erhalten. Mit Hilfe kommerziell verfügbarer RNA-Extraktionsmethoden kann eine Sequenzierung auch noch aus Proben erfolgen, in denen die Viruslast kleiner als 500 Kopien/ml ist (Abb. 2) [Abstr. 144].

Neue Substanzen in früher klinischer oder präklinischer Testung

Protease-Inhibitoren

Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Prüfung ist von den hier besprochenen neuen Substanzen der Protease-Inhibitor ABT-378 der Firma Abbott. Dieser wird mit einer niedrigen Dosis Ritonavir (100 mg) kombiniert, wodurch er eine lange Halbwertzeit und hohe Plasmaspiegel erreicht. In der in Chicago präsentierten Phase II-Studie bei therapienaiven Patienten erwies sich ABT-378 als hochwirksam und über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen auch gut verträglich. Es kam bei 74 Teilnehmern zu keinem Behandlungsabbruch wegen Nebenwirkungen und 70 der 74 Probanden erreichten eine Viruslast von weniger als 400 Kopien/ml. ABT-378 wurde in dieser Studie mit d4 T und 3TC kombiniert. Aus einer noch laufenden Phase II-Studie mit PI-erfahrenen Patienten, in der zunächst der Protease-Inhibitor auf ABT-378 umgestellt und dann zwei Wochen später die Nukleosidanaloga gewechselt und Nevirapin hinzugefügt wird, wurden auf einer Firmenpräsentation Einzelverläufe präsentiert, welche – bei kurzen Beobachtungszeiten – teils nur transiente, teils auch kurzfristig stabile Behandlungserfolge zeigten. Phase III-Studien bei therapienaiven und PI-erfahrenen Patienten werden noch dieses Jahr beginnen. Bei therapienaiven Probanden wird ABT-378+3TC+d4T verglichen mit Nelfinavir+3TC+d4T, bei PI-erfahrenen (NNRTI-naiven) Probanden erfolgt der Vergleich zwischen ABT-378+NVP+2 NRTI und ein oder zwei bereits zugelassenen PI+NVP+2NRTI. Ein „Expanded Access-Programm“ wird nicht vor Ende 1999/Anfang 2000 erwartet.

Eine Reihe weiterer Firmen, darunter Bristol-Myers Squibb, Pharmacia & Upjohn sowie Agouron entwickeln ebenfalls neue Protease-Inhibitoren. Diese versprechen entweder höhere Wirksamkeit bei patientenfreundlicher Dosierung (d.h. ein- zweimal täglich, BMS-232632 [Abstr. 603, 604]) oder ein Resistenzprofil, welches auf Wirksamkeit auch bei Vorliegen von PI-Kreuzresistenzen hoffen läßt (AG 1776 [Abstr. 11], Tipranavir).

Nicht-nukleosidische RT-Hemmer

Einiges tut sich auch bei den nicht-nukleosidischen RT-Hemmern, bei denen vor allem Substanzen weiterentwickelt werden, die andere Resistenzprofile als die bereits verfügbaren drei Medikamente aufweisen [Abstr. 12, 13]. DuPont, GlaxoWellcome und Agouron stellten entsprechende Substanzen vor, die entweder in Kürze in Phase I-Studien gehen oder dort bereits angelangt sind. Der GlaxoWellcome-NNRTI ist eine Weiterentwicklung des früher von Hoechst/Bayer entwickelten und inzwischen an Glaxo verkauften HBY 097 [Abstr. 599, 600, 601].

Fusionshemmer

Einen interessanten neuen therapeutischen Ansatzpunkt versprechen die Fusionshemmer, welche den Vorgang der Fusion von Virus- und Zellhülle verhindern sollen. Neben dem Peptid T-20, welches bereits in einer Phase II-Studie geprüft wird, zählen zu dieser neuen Substanzklasse andere synthetische Peptide und CXCR-4- sowie CCR5-Korezeptorenblocker. Bei den Korezeptorenblockern stellt sich bei den CCR5-Blockern die Frage, ob durch Blockade dieses Rezeptors für NSI-Virusvarianten ein Selektionsdruck in Richtung der mit schnellerem Krankheitsverlauf korrelierten SI-Varianten entsteht [Abstr. 613], bei der Blockade des CXCR-4-Rezeptors dürfte die entscheidende Frage die Verträglichkeit darstellen, da der CXCR-4-Rezeptor auf einer Vielzahl von Zellen unterschiedlicher Funktion exprimiert wird [Abstr. 609, 610].

Peptid T-20

Das Peptid T-20 bewirkt über eine Bindung an das Transmembranprotein gp41 eine Hemmung der durch die Virus-Rezeptorbindung initiierten Konformationsänderung, die die Virus-Zellfusion einleitet. In einer Phase II-Dosisfindungsstudie wurden 78 Probanden mit Dosierungen zwischen 12,5 mg und 200 mg/Tag, verabreicht entweder durch kontinuierliche subkutane Infusion oder durch zweimal tägliche subkutane Injektion, über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt. Nahezu alle Studienteilnehmer waren intensiv vortherapiert, inklusive mit Protease-Inhibitoren. Der Therapieerfolg gemessen in Abfall der Viruslast war dosisabhängig und betrug nach vier Wochen bis zu –1,6 log 10, wobei der Tiefstpunkt bereits nach einer Woche erreicht wurde und danach ein vermutlich resistenzbedingter Wiederanstieg erfolgte. Durch die zweimal tägliche subkutane Injektion wurden vergleichbare Plasmaspiegel wie durch die kontinuierliche Infusion erreicht. Die Verträglichkeit der Substanz war gut, es gab lediglich zwei nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche [Abstr. LB13]. Leider kann es auch gegen diesen neuen Therapieansatz zur Resistenzentwicklung kommen, so daß auch T-20 vermutlich in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt werden muß [Abstr. 611]. Die engmaschige Messung der Viruskinetik unter T-20-Behandlung zeigt im übrigen einen paradoxen vorübergehenden Anstieg der Plasmaviruskonzentration am ersten Behandlungstag, welcher von einem steilen Abfall gefolgt wird [Abstr. 612].

Immunrekonstitution als Behandlungsziel

Das Therapieziel bei der Behandlung einer Infektionskrankheit ist üblicherweise die Heilung in Form der Vernichtung des Infektionserregers. Hilfsweise, falls eine Erregerelimination nicht möglich ist, kommt aber auch die Stärkung und Aufrechterhaltung der immunologischen Kontrolle über den Erreger in Frage, um so die unerwünschten klinischen Folgen einer Infektionserkrankung zu vermeiden. Die auf mathematischen Modellrechnungen beruhende Hypothese von der Eradizierbarkeit von HIV durch eine zwei- bis dreijährige hochwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART) stieß trotz ihrer hochgradig spekulativen und ungesicherten wissenschaftlichen Ausgangsbasis auf so große Resonanz, weil sie eine Hoffnung auf Heilung versprach. In den knapp zwei Jahren, die mittlerweile an der Realisierung dieser Hoffnung gearbeitet wird, hat sich Ernüchterung breit gemacht. Die nicht für alle überraschen-

Foto 2 ▲ **Die Möglichkeiten und Chancen einer Immunrekonstitution war eines der beherrschenden Themen der 6. Retroviruskonferenz: hier Brigitte Autran und Bruce Walker (von links) auf einer Pressekonferenz zu dieser Thematik**

de Identifizierung latenter langlebiger Virusreservoirs hat deutlich gemacht, daß zumindest allein mit den zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamenten eine Viruseradikation in überschaubaren Zeiträumen wenig realistisch ist. Neben der Langlebigkeit der latenten Reservoirs spricht auch die molekularbiologische Detailanalyse der viralen RNA und proviralen DNA bei einem erheblichen Anteil der auf den ersten Blick erfolgreich mit HAART Behandelten für eine fortgesetzte virale Replikation noch unterhalb der gegenwärtigen Nachweisgrenzen [Abstr. 153, 154, 159, 162, 495]. Diese scheint zwar nicht mehr auszureichen für einen schnellen Durchbruch von Resistenzmutationen, sie dürfte aber durchaus in der Lage sein, die Reservoirs immer wieder aufzufüllen.

Die fortgesetzte niedriggradige Virusreplikation könnte mindestens teilweise das Ergebnis intermittierender Reaktivierungen latent infizierter Gedächtniszellen sein. In vitro führen z.B. Stimulationen mit Allogenen und mikrobiellen Antigenen zu solchen Reaktivierungen [Abstr. 163, 164]. Ob eine künstlich induzierte Stimulation latenter Reservoirs z.B. durch Interleukin 2 oder andere aktivierende Stimuli einen praktikablen Weg zur Leerung der latenten Reservoirs darstellt, wird derzeit noch geprüft. Zwei von vierzehn hochvorselektierten Patienten, bei denen unter HAART+IL-2 die Zahl latent infizierter Gedächtniszellen im lymphatischen Gewebe und in der Zirkulation bis unter die Nachweisbarkeitsgrenze verringert werden konnte, haben jetzt alle Medikamente abgesetzt. Innerhalb von drei Wochen nach Absetzen ist ein Wiederaufflammen der Virusreplikation noch nicht erfolgt [Abstr. 496]. Auf den weiteren Verlauf darf man gespannt sein. Aber selbst, wenn in diesen beiden Fällen eine Viruseradikation geglückt sein sollte, wäre angesichts der geringen Zahl von Behandlungserfolgen unter bereits vorselektierten Patienten und der Nebenwirkungen der Therapie dies nur der Beweis für die prinzipielle Möglichkeit, aber noch keine breit einsetzbare Behandlungsstrategie. Die theoretisch größten Chancen für eine Viruseradikation bestehen nach herrschender Vorstellung bei früh, bereits im Stadium der Primärinfektion behandelten Patienten.

„Die theoretisch größten Chancen für eine Viruseradikation bestehen nach herrschender Vorstellung bei früh, bereits im Stadium der Primärinfektion behandelten Patienten."

Allerdings wird nur bei einem Bruchteil der frisch Infizierten die Infektion bereits zu diesem Zeitpunkt erkannt. Und auch bei hochmotivierten und intensiv betreuten Studienteilnehmern, die in diesem frühen Infektionsstadium mit einer Therapie begonnen haben, gelingt eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation nach heutigen Maßstäben nur bei 50%. Alle Patienten, die in einer in New York durchgeführten Studie die Behandlung aus welchen Gründen auch immer abgebrochen haben, erlebten ein Wiederaufleben der Virusreplikation [Abstr. 636].

Angesichts geringer Aussichten auf eine Viruseradikation, wie steht es mit den Möglichkeiten für eine Stärkung der Immunkontrolle?

Einer der erfreulichsten Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapien ist der Wiederanstieg der CD4-Zellzahlen selbst bei im fortgeschrittenen Stadium therapierten Patienten. Diese verläuft in zwei Phasen: Zunächst erfolgt ein sehr rascher Anstieg innerhalb weniger Wochen, gefolgt von einem langsamen, kontinuierlichen Anstieg. David Ho hatte vor drei Jahren den raschen CD4-Zellanstieg bei Beginn einer HAART noch als Störung eines vorangegangenen Gleichgewichtszustandes interpretiert, die Zunahme der CD4-Zellen als Folge des Wegfalls der Zellzerstörung durch die Virusreplikation. Mit diesem Modell postulierte er einen erheblich gesteigerten Zellumsatz. Selbst die inzwischen nochmals nach oben korrigierten Berechnungen zum Umfang der Virusreplikation [Abstr. 10] (täglich ca. $4–30 \times 10^9$ Viruspartikel) erfordern aber keine außergewöhnlich hohe Zahl virusproduzierender Zellen.

Inzwischen haben weitere Untersuchungen zur T-Zelldynamik ergeben, daß der erste schnelle Anstieg von CD4-Zellen bei Beginn einer HAART vorwiegend ein Umverteilungsphänomen darstellt, eine Freisetzung zuvor im lymphatischen Gewebe festgehaltener Zellen in die Zirkulation. Die langsame und kontinuierliche Zunahme ist dagegen das Ergebnis zum einen einer CD4-Gedächtniszellproliferation, zum anderen aber offenbar auch einer wiedereinsetzenden Nachlieferung frischer, naiver T-Zellen über den Thymus [Abstr. 332]. Damit besteht die Chance, daß quantitativ und qualitativ verlorengegangene Immunfunktionen wiederkehren. In der Tat zeigen Zellfunktionsteste aund klinische Untersuchungen, daß

„Einer der erfreulichsten Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapien ist der Wiederanstieg der CD4-Zellzahlen selbst bei im fortgeschrittenen Stadium therapierten Patienten."

die immunologische Kontrolle über opportunistische Keime wie z.B. CMV, atypische Mykobakterien, Pneumocystis carinii, Toxoplasmen, Candida und HSV wiederhergestellt werden kann [Abstr. 318, 325, 456, LB7], sogar so weit, daß nicht nur primäre, sondern auch sekundäre Prophylaxen ausgesetzt werden können.

In welchem Umfang wird durch den Wiederanstieg der Lymphozytenzahlen verlorengegangene Funktionsfähigkeit regeneriert?

Die bisher vorherrschende Meinung war, daß das T-Zellrepertoire mit fortschreitendem Immundefekt immer größere Lücken aufweist, weil die entsprechenden Zellklone so extensiv proliferieren, daß ihre Proliferationskapazität sich erschöpft, das Immunsystem den immensen Verlust an Zellen also schließlich nicht mehr ausgleichen kann. Diese Theorie wurde im Laufe der vergangenen zwei Jahre bereits durch etliche Untesuchungen zur T-Zelldynamik in Frage gestellt, jetzt publizierte Untersuchungen könnten ihr den Todesstoß versetzen.

Ein Team um Hellerstein und McCune untersuchte die Kinetik zirkulierender T-Zellen bei gesunden und HIV-infizierten Probanden mit einer direkten Zellmarkierungstechnik, die eine unmittelbare Kalkulation der Zellproduktionsrate und -überlebenszeit erlaubt. Die mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß zwar die Halbwertzeit von CD4- und CD8-Lymphozyten unbehandelter HIV-Infizierter nur etwa ein Drittel derjeniger gesunder Probanden beträgt, dies aber nicht zu einem deutlich schnelleren Zellumsatz, d.h. einer beschleunigten Proliferation von CD4-Lymphozyten, führt [17].

„Die langsame Phase des Anstiegs der T-Zellen unter einer hochwirksamen antiretroviralen Therapie ist folglich weniger das Resultat eines verminderten virusbedingten Zellunterganges, sondern einer Wiederherstellung der gestörten Regenerationsfähigkeit des Systems."

Die Unterdrückung der Virusreplikation durch eine hochwirksame antiretrovirale Therapie führt nicht etwa zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Zellen, im Gegenteil, die Überlebenszeit wird sogar kürzer. Statt dessen werden vermehrt neue Zellen nachgeliefert.

Diese Ergebnisse führen zu einer etwas anderen Erklärung des T-Helferzellverlustes als die bisher gängige des massiven Verlustes reifer T-Zellen trotz einer auf Hochtouren laufenden Zellneubildung (Modell des Wasserbeckens mit weit offenem Abfluß und voll aufgedrehtem Zufluß). Nach den neuen Erkenntnissen muß man vielmehr davon ausgehen, daß in erster Linie die Zellneubildung gestört ist und der eher mäßige Zellverlust daher nicht kompensiert werden kann.

Zu derselben Schlußfolgerung gelangen Douek, Koup und Mitarbeiter, die ebenfalls mit einer innovativen neuen Technik die Auswirkungen von HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie auf die Funktion des Thymus untersuchten [18]. Bislang war die Ansicht weit verbreitet, der Thymus sei lediglich in Kindheit und früher Jugend ein hochaktives Organ, beim Erwachsenen jedoch weitgehend funktionslos. Das ist nicht ganz so. Zwar bestätigen die Untersuchungen eine ausgeprägte Abhängigkeit der Funktionsfähigkeit des Thymus als Produktionsstätte neuer T-Zellen vom Lebensalter, aber auch beim Erwachsenen tragen die im fettig degeneriertem Thymus verbliebenen Reste lymphatischen Gewebes noch immer in nicht unbeträchtlichem Umfang zur Nachlieferung neuer, naiver T-Zellen bei. Diese Restfunktion wird durch eine HIV-Infektion nochmals deutlich vermindert. Auf welchem Wege genau HIV die Thymusfunktion hemmt, bleibt zu klären. In Frage kommen sowohl indirekte Signaleffekte als auch die direkte Infektion und Zerstörung von CD4-exprimierenden Thymozyten. Auf jeden Fall wird durch eine Unterdrückung der Virusreplikation mittels antiretroviraler Medikamente die Produktion neuer T-Lymphozyten durch den Thymus deutlich gesteigert. Eine Altersabhängigkeit der Thymusfunktion läßt sich klar nachweisen und führt auch klinisch zu einer mit zunehmendem Alter langsameren oder gar ausbleibenden T-Zellregeneration bei HAART-behandelten HIV-Infizierten (daß mit zunehmendem Alter die Zeit zwischen HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung kürzer wird, ist aus epidemiologischen Untersuchungen schon lange bekannt). Dies bedeutet, daß durch die Kombination einer HAART mit Therapien, welche die Thymusfunktion erhöhen, das Immunsystem schneller und effektiver wieder hergestellt werden dürfte.

Eine Verbesserung bzw. Wiederherstellung der im Rahmen einer HIV-Infektion gestörten Funktionsfähigkeit durch eine hochwirksame antiretrovirale Therapie wird auch für CD34-positive (Knochenmark)Stammzellen beschrieben [19] und für die Vorläuferzellen von T-Lymphozyten wird eine Wiederherstellung der gestörten Entwicklungskapazität beschrieben [20, Abstr. 22].

Die neuen Befunde sind noch umstritten...

Man darf jedoch nicht verschweigen, daß diese neuen Befunde noch umstritten sind. Forscher vom New Yorker Aaron-Diamond Institut finden im Gegensatz zu den zitierten Befunden keine Verbesserung der Thymusfunktion unter antiretroviraler Therapie (LB1a+1b). Falls sich die beschriebenen Erkenntnisse bestätigen sollten, würden sie die Vorstellungen über die Pathogenese der HIV-Erkrankung gründlich verändern und neue Ansatzpunkte für immunrekonstituierende Therapieansätze eröffnen. Die Kontroverse zwischen den unterschiedlichen Konzepten (Zelluntergang reifer T-Lymphozyten vs. gestörte Neubildung) ist daher durchaus nicht rein akademisch. Wenn das Problem durch die Drosselung der Virusreplikation zu lösen ist, müßte die Senkung des Plasmavirusspiegels als Marker für den Erfolg einer Therapie ausreichen. Wenn das Problem im oder noch vor dem Thymus im Knochenmark liegt, reicht die Plasmavirusbestimmung möglicherweise nicht aus. Vor kurzem wurden Beobachtungen bekannt, wonach bei einigen Personen aus einer australischen Kohorte von Langzeitinfizierten mit nef-deletiertem Virus als auch bei einem amerikanischen Infizierten, dessen Virus ebenfalls eine Deletion im nef-Bereich aufweist, die CD4-Zellen abfallen. Der CD4-Zellabfall geht in diesen Fällen mit sehr niedriger z.T. unter 50 Viruskopien/ml liegender Viruslast einher. Bei dem amerikanischen Patienten wurde nach Unterschreiten einer Grenze von 300 CD4-Zellen/mm^3 bei nicht nachweisbarer Viruslast eine HAART begonnen: unter der Therapie stieg die CD4-Zellzahl wieder an [21].

Nach diesen Beobachtungen scheint es also durchaus möglich, daß eine Störung der Zellnachlieferung auch bei niedriger Viruslast in der Peripherie bestehen bleibt bzw. sich entwickelt. Auf der anderen Seite steht das mittlerweile weit verbreitete Phänomen, daß es unter antiretroviraler Kombinationstherapie zu einem virologischen Therapieversagen kommt, der Zustand immunologisch (CD4-Zellzahl) und klinisch aber stabil bleibt. [Abstr. 494] Es gibt Untersuchungen, die nahelegen, daß bei diesem insbesondere unter PI-Kombinationstherapien beobachteten Phänomen das Virus an Fitneß bzw. Pathogenität verliert [Abstr. 4, 331], was sich z.B. in

ausbleibender T-Zelldepletion in bei SCID-Mäusen implantiertem Thymusgewebe niederschlägt.

Eine Rolle bei diesem Phänomen könnte evtl. auch der unter antiretroviralen Kombinationsregimen beobachtete Switch von SI (Synzythien-induzierenden) auf NSI-Virusvarianten spielen: Nach den Untersuchungen von Blaak et al. [Abstr. 28] infizieren NSI-Varianten ausschließlich CD4-Gedächtniszellen, während SI-Varianten sowohl Gedächtnis- als auch naive CD4-Zellen zu infizieren vermögen.

„Wenn nun offenbar eine immunologische Kontrolle über die persistierenden opportunistischen Erreger wiedererlangt werden kann, wie sieht es dann mit einer Regenerierung HIV-spezifischer Immunmechanismen aus. Gibt es solche überhaupt und wie sehen sie aus?"

Foto 3 ▲ **Das Konferenzhotel (Mitte) am Ufer des Chicago River**

Eine Reihe von Studien im SIV-Affenmodell, aber auch Therapiestudien beim Menschen beweisen mittlerweile die seit langem gehegte Vermutung, daß zytotoxische CD8+T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle für die immunologische Kontrolle der Replikation von Immundefizienzviren spielen [23, Abstr. 252, 253]: Werden diese Zellen künstlich depletiert, steigt die Viruslast bei chronisch infizierten Affen um – stadienabhängig – eine bis vier Zehnerpotenzen. Das heißt, die CD8-Kontrolle ist potentiell wirksamer als die derzeitigen Kombinationstherapien. Warum kann man dann nicht diese CD8-Zellen therapeutisch einsetzen, z.B. durch Ex-vivo-Vermehrung mit anschließender Reinfusion oder durch eine Boosterung. Das entscheidende Problem hierbei ist, daß die CD8-Zellen mit persistierenden Erregern bzw. chronischen Infektionen nur dann fertig werden, wenn sie Hilfe antigenspezifischer CD4-Zellen erhalten [25–27]. Mit solcher CD4-Zellhilfe gelingt es dem menschlichen Immunsystem durchaus, eine langdauernde Kontrolle auch über persistierende Infektionserreger (z. B. Herpesviren) aufrecht zu erhalten. Diese spezifische CD4-Zellhilfe fehlt bei den meisten HIV-Infizierten. Gemessen wird diese Helferfunktion als Proliferationsreaktion isolierter CD4-Zellen auf eine Stimulation mit entsprechenden spezifischen Antigenen. Bei HIV-Infizierten liegt der Stimulationsindex in der Regel unter 10. Eine Ausnahme bilden nicht progrediente Langzeit-Infizierte, die mitunter Stimulationsindizes zwischen 50 und 100 aufweisen.

Eine Querschnittuntersuchung zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen Viruslast und Stimulationsindex (hohe VL ↔ niedriger Stimulationsindex, hoher Stimulationsindex ↔ niedrige Viruslast). Eine Antigen-spezifische CD4-Zellantwort entwickelt sich üblicherweise bei der ersten Auseinandersetzung mit einem neuen Antigen – so auch bei einer HIV-Infektion. Das besondere an der HIV-Infektion ist, daß die sich zunächst entwickelnde CD4-Zellantwort bereits sehr früh, d.h. im Verlauf der ersten Wochen und Monate einer Infektion wieder weitgehend verloren geht. Es wird angenommen, daß die entsprechenden aktivierten und damit für eine HIV-Infektion besonders empfänglichen Zellen dem in der Primärinfektion reichlich vorhandenen Virus bevorzugt zum Opfer fallen. Eine indirekte Bestätigung dieser Theorie erfolgte durch eine im frühen Infektionsstadium begonnene antiretrovirale Therapie, die die Poliferationsfähigkeit HIV-spezifischer CD4-Zellen bewahren kann. Bei abruptem Abbruch der Therapie beginnt die Virusreplikation jedoch wieder und die HIV-spezifischen CD4-Zellen nehmen ab. Auch im SIV/Rhesusaffenmodell verschwindet eine durch vorangegangene Impfung mit dem SIV-Gag-Protein p27 induzierte spezifische CD4-Zellantwort ebenfalls im Verlauf einer Primärinfektion mit einem pathogenen SHIV-Konstrukt (vor der die vorangegangene p27-Immunisierung nicht schützt) [27].

Eine interessante Beobachtung bei behandelten frisch infizierten Personen ist, daß eine unvollständige Unterdrückung der Virusreplikation mit intermittierenden Replikationszyklen zu einer ausgeprägteren CD4- und CD8-Zellantwort auf HIV-Antigen führte als eine vollständige Unterdrückung der Virusvermehrung [Abstr. 256]. Im SIV/Rhesusaffenmodell wird beobachtet, daß eine kurzzeitige (zwei Wochen bis zwei Monate) Behandlung mit dem relativ potenten Nukleotidanalogon PMPA (in klinischer Entwicklung befindliche, noch nicht zugelassene antiretrovirale Substanz) während der initialen virämischen Phase einer SIV-Infektion eine Stärkung der antiviralen Immunantwort bewirkt, die krankheitsverzögernd wirkt,

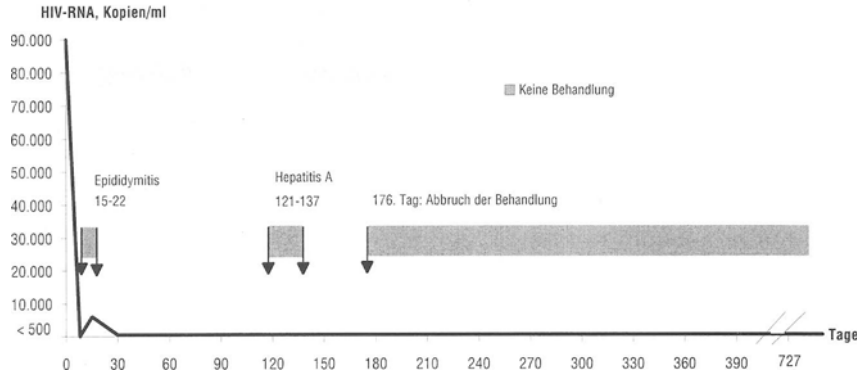


Abb. 3 ▶ **Behandlungsverlauf beim sog. „Berliner Patient": der Behandlungsbeginn erfolgte noch vor der vollständigen Serokonversion bei hoher Viruslast mit der Kombination Indinavir+ddI+Hydroxyurea. Wegen intermittierender Infektionen (Nebenhodenentzündung, Hepatitis A) wurde die Behandlung zweimal für kurze Zeit unterbrochen. Im Verlauf der ersten Unterbrechung kam es zu einem erneuten Anstieg der Viruslast.**

auch wenn die Viruslast nach Absetzen der Substanz wieder ansteigt [22]. Dies erscheint nicht unlogisch, verschwindet doch mit der Reduktion des Antigenspiegels auch der Stimulus für die Ausbildung einer Immunantwort. Der Wiederaufbau einer Immunkontrolle über die persistierenden opportunistischen Erreger ist demgegenüber unbeeinträchtigt, da die Erreger ja aufgrund ihrer Persistenz als Immunogene weiterhin zur Verfügung stehen. Auch eine Immunreaktion auf Impfantigene wie Tetanus-Toxin ist selbst bei zuvor schwer immunsupprimierten Patienten nach erfolgreicher HAART wieder möglich [Abstr. S44], was die hohe Regenerationsfähigkeit des Systems unterstreicht und ebenfalls gegen die Ausbrenn-/Erschöpfungshypothese spricht.

Das Dilemma bei der vollständigen Unterdrückung der HIV-Replikation durch antiretrovirale Kombinationstherapien könnte also darin liegen, daß damit gleichzeitig auch der Stimulus für den Wiederaufbau und die Verbreiterung einer HIV-spezifischen Immunität entfällt. Die entscheidende Frage besteht darin, ob eine Stärkung der HIV-spezifischen Immunantwort letztlich auch ohne Medikamente die HIV-Infektion unter Kontrolle halten kann. Ein Wiederaufbau HIV-spezifischer Immunität scheint durchaus möglich: Vakzinierungsstudien bei HIV-positiven Patienten mit chronischer Infektion unter HAART belegen, daß HIV-spezifische Immunantworten induzierbar sind. Erfahrungen gibt es mit einer gp120-depletierten inaktivierten Viruspräparation (Remune®) sowie DNA-Plasmiden [Abstr. 346, 347] (Abb. 3). Einzelbeobachtungen erlauben sogar, über die provozierende Idee nachzudenken, das Virus selbst als eine Art abgeschwächten Lebendimpfstoff zu verwenden, indem man es sich in gewissem Umfang kontrolliert replizieren läßt. Es ist bei derzeitiger Kenntnislage noch nicht einmal auszuschließen, daß ein Teil der fortdauernden klinisch/immunologischen Wirksamkeit von antiretroviralen Kombinationstherapien bei virologischem Versagen auf einer solchen immunologischen Rekonstitution beruhen. Ob Hydroxyurea-enthaltende Therapieregime diesbezüglich eine Sonderstellung einnehmen, ist nicht klar. Jedenfalls wird aus einer Gruppe von zwölf chronisch HIV-Infizierten, die mit ddI+HU behandelt wurden (Ausgangs-Viruslast im Durchschnitt knapp 52 000 Kopien/ml) ein Rückgang der Viruslast unter Therapie auf Durchschnittswerte von 1850 Kopien/ml nach 40 Wochen und auf 186 Kopien nach 122 Wochen berichtet, wobei bei sechs von zwölf eine deutliche Steigerung der p24-spezifischen Lymphozytenproliferationsindexe auf Werte zwischen 9,3 und 52,3 gefunden wurden [Abstr. 401].

In prospektiven Studien soll nunmehr versucht werden, die Effekte intermittierender Behandlung und spezifischer Substanzen wie Hydroxyurea zu entwirren und vor allem zu prüfen, ob eine Boosterung HIV-spezifischer Immunantworten tatsächlich zu einer wirksameren Immunkontrolle über die Infektion führen wird.

Literatur

Die in [] aufgeführten Abstracts beziehen sich auf die der 6. Retroviruskonferenz 1999 in Chicago, welche auf der offiziellen Internet-Webseite der Konferenz http://www.retroconference.org zu finden sind

1. Weiss RA, Wrangham RW (1999) **From *Pan* to pandemic.** Nature 397: 385–386
2. Gao F, Bailest E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH (1999) **Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes.*** Nature 397: 436–441
3. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough C, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CJ (1999) **Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series.** Annals of Internal Medicine 130: 37–39
4. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé JL, Hsieh C, Thior I, Barin F, Woodcock SA, Guèye-Ndiaye A, Zhang E, Montano M, Siby T, Marlink R, Ndoye I, Essex ME, Mboup S (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression.** The Journal of Infectious Diseases 179: 68–73
5. Kaufmann GR, Cunningham P, Kelleher AD, Zaunders J, Carr A, Vizzard J, Law M, Cooper DA, Sydney Primary HIV Infection Study Group (1998) **Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1812–1815
6. Centers for Disease Control and Prevention CDC (1999) **Increases in unsafe sex and rectal Gonorrhea among men who have sex with men – San Francisco, California,** 1994–1997. MMWR 48: 45–48
7. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J (1999) **Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women.** JAMA 281: 151–157

8. Farzadegan H, Hoover, DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC, Vlahov D (1998) **Sex differences in HIV-1 viral load and progressiv to AIDS.** Lancet 352: 1510–1514
9. Moore RD, Cheever L, Keruly JC, Chaisson RE (1999) **Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio.** Lancet 353: 463–64
10. Junghans J, Ledergerber B, Chan P, Weber R, Egger M, Moroni M, on behalf of ICONA Study Group (1999) **Sex differences in HIV-1 viral load and progression.** (Correspondence) Lancet 353: 589
11. Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Buono D, Klein RS (1999) **A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users.** AIDS 13: 257–262
12. Gallant JE, Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD (1999) **Stavudine in zidovudine (ZDV)-experienced compared with ZDV-naive patients.** AIDS 13: 225–229
13. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave J-P, Furrer H-J, Sax H, Perneger TV, Perrin L, Kaiser L, Yerly S, Swiss HIV Cohort Study (1999) **Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy.** AIDS 13: F17–F21
14. Padberg J, Schürman D, Grobusch M, Bergmann F (1999) **Drug interaction of isotretinoin and protease inhibitors: support for the cellular retinoic acid-binding protein-1 theory of lipodystrophy?** (Correspondence) AIDS 13: 284–85
15. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M (1999) **Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy.** AIDS 13: 465–471
16. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, Powderly W, Henry K (1999) **Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir.** AIDS 13: F23–F28
17. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, Schmidt D, Hoh R, Neese R, Macallan D, Deeks S, McCune JM (1999) **Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans.** Nature Medicine 5: 83–89
18. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, Polis MA, Haase AT, Feinberg MB, Sullivan JL, Janieson BD, Zack JA, Picker LJ, Koup RA (1998) **Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection.** Nature 396: 690–395
19. Nielsen SD, Ersbøll AK, Mathiesen L, Nielsen JO, Hansen JES (1998) **Highly active antiretroviral therapy normalizes the function of progenitor cells in human immunodeficiency virus-infected patients.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1299–1305
20. Merrill DP, Martinez-Picado J, Tremblay C, Sax PE, Boswell SL, Wong JT, D'Aquilla RT, Walker BD, Hirsch S (1999) **Improved CD4 lymphocyte outgrowth in response to effective antiretroviral therapy.** The Journal of Infectious Diseases 179: 345–351
21. Greenough TC, Sullivan JL, Desrosiers RC (1999) **Declining CD4 T-Cell counts in a person infected with *nef*-delected HIV-1**. (Correspondence) The New England Journal of Medicine 340: 237
22. van Rompay KKA, Dailey PJ, Tarara RP, Canfield DR, Aguirre NL, Cherrington JM, Lamy PD, Bischofberger N, Pedersen NC, Marthas ML (1999) **Early short-term 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)Propyl] Adenine treatment favorably alters the subsequent disease course in simian immunodeficiency virus-infected newborn rhesus macaques.** Journal of Virology 73: 2947–2955
23. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallon BJ, Ghrayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA (1999) **Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by $CD8^+$ lymphocytes.** Science 283: 857–860
24. Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, Jiyamapa D, Krieger J, Corey L, Greenberg PD, Riddell S (1999) ***In vivo* migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells.** Nature Med 5: 34–41
25. Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Sourdive DJD, Suresh M, Altman JD, Ahmed R (1998) **Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function.** J Exp Med188: 2199–2204
26. Kalmas SA, Walker BD (1998) **The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses.** J Exp Med 188: 2199–2204
27. Steger KK, Waterman PM, Pauza CD (1999) **Acute effects of pathogenic simian-human immunodeficiency virus challenge on vaccine-induced cellular and humoral immune responses to gag in rhesus macaques.** Journal of Virology 73: 1853–1859
28. Johnson RP (1999) **Live attenuated AIDS vaccines: hazards and hopes.** Nature Medicine 5: 154–155
29. Baba TW, Liska V, Khimani AH, Ray NB, Dailey PJ, Penninck D, Bronson R, Greene MF, McClure HM, Martin LN, Ruprecht RM (1999) **Live attenuated, multiple deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques.** Nature Medicine 5: 194–203
30. Berkhout B, Verhoef K, van Wamel JLB, Back NKT (1999) **Genetic instability of live, attenuated human immunodeficiendy virus type 1 strains.** Journal of Virology 73 (2): 1138–1145
31. Cayabyab M, Karlsson GB, Etemad-Moghadam BA, Hofmann W, Steenbeke T, Halloran M, Fanton JW, Axthelm MK, Letvin NL, Sodroski JG (1999) **Changes in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins responsible for the pathogenicity of a multiply passaged simian-human immunodeficiency virus (SHIV-HXBc2).** Journal of Virology 73 (2): 976–984
32. Lewis MG, Yalley-Ogunro J, Greenhouse JJ, Brennan TP, Bo Jiang J, VanCott TC, Lu Y, Eddy GA, Birx DL (1999) **Limited protection from a pathogenic chimeric simian-human immunodeficiency virus challenge following immunization with attenuated simian immunodeficiency virus.** Journal of Virology 73 (2): 1262–1270
33. Joag SV, Qian Liu Z, Stephens EB, Smith MS, Kumar A, Li Z, Wang C, Sheffer D, Jia F, Foresman L, Adany I, Lifson J, McClure HM, Narayan O (1998) **Oral immunization of macaques with attenuated vaccine virus induces protection against vaginally transmitted AIDS.** Journal of Virology 72 (11): 9069–9078
34. Dittmer U, Brooks DM, Hasenkrug KJ (1999) **Requirement for multiple lymphocyte subsets in protection by a live attenuated vaccine against retroviral infection.** Nature Medicine 5: 189–193
35. Shibata R, Igarashi T, Haigwood N, Buckler-White A, Ogert R, Ross W, Willey R, Cho MW, Martin MA (1999) **Neutralization antibody directed against the HIV-1 envelope glycoprotein can completely block HIV-1/SIV chimeric virus infections of macaque monkeys.** Nature Medicine 5: 204–216
36. Igarashi T, Brown C, Azadegan A, Haigwood N, Dimitrov D, Martin MA, Shibata R (1999) **Human immunodeficiency virus type 1 neutralizing antibodies accelerate clearance of cell-free virions from blood plasma.** Nature Medicine 5: 211–216
37. Moore JP, Burton DR (1999) **HIV-1 neutralizing antibodies: How full is the bottle?** Nature Medicine 5: 142–144
38. LaCasse RA, Follis KE, Trahey M, Scarborough JD, Littman DR, Nunberg JH (1999) **Fusion-competent vaccines: Broad neutralization of primary isolates of HIV.** Science 283: 357–362
39. Montefiori DC, Moore JP (1999) **Magic of the occult?** Science 283: 336–337
40. Gallo RC (1998) **The enigmas of Kaposi's Sarcoma.** Science 282: 1837–1839
41. LaDuca JR, Love L, Abbott LZ, Dube S, Freidman-Kien AE, Poiesz BJ (1998) **Detection of Human Herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1610–1615
42. Blackbourn DJ, Osmond D, Levy JA, Lennette ET (1999) **Increased Human Herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners.** The Journal of Infectious Diseases 179: 237–239
43. He J, Bhat G, Kankasa C, Chintu C, Mitchell C, Duan W, Wood C (1998) **Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 among Zambian women of childbearing age without Kaposi's Sarcoma (KS) and mother-child pairs with KS.** The Journal of Infectious Diseases 178: 1787–1790
44. Whitby D, Smith NA, Matthews S, O'Shea S, Sabin CA, Kulasegaram R, Boshoff C, Weiss RA, de Ruiter A, Best JM (1999) **Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women.** The Journal of Infectious Diseases 179: 234–236

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 499–506 © Springer-Verlag 1999

Ch. Braulke · D. Heuck · W. Witte
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode

Ergebnisse der Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken im Jahr 1998

Zusammenfassung

Dieser Bericht bezieht sich auf das Auftreten und die Ausbreitung von *S. aureus*-Stämmen mit besonderer klinischer und epidemiologischer Bedeutung. Die Ergebnisse der Typisierung von MRSA unterschiedlicher klinischer Herkünfte in Deutschland weisen auf eine kontinuierliche Ausbreitung bestimmter Epidemiestämme zwischen Krankenhäusern hin. Daneben wird der Transfer des *mecA*-Gens in Stämme beoachtet, die zu bisher diesbezüglich empfindlichen klonalen Gruppen von *S. aureus* gehören. Diese neu entstandenen MRSA sind noch empfindlich gegen eine Reihe von Antibiotika; dies führt zu weniger „breiten" Resistenzphänotypen. Weiterhin erwähnenswert im Hinblick auf die Diagnostik toxinvermittelter *S. aureus*-Infektionen sind die klinischen Fälle des Toxic-Schock-Syndroms verursacht durch *S. aureus secC*, nicht aber *tst*.

Wesentliche Aufgabe des nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken ist das rechtzeitige Erkennen des Auftretens und der Verbreitung von Staphylokokken-Stämmen mit klinisch-epidemiologisch wichtigen Pathogenitäts- und Resistenzeigenschaften. In enger Verbindung damit steht eine Referenzfunktion für die mikrobiologische Diagnostik. In den vergangenen zehn Jahren erforderte die Resistenzentwicklung bei *Staphylococcus aureus* im internationalen Maße besondere Aufmerksamkeit; diese Problematik steht deshalb im Mittelpunkt des Berichtes.

Methodische Grundlagen

Die hier getroffenen Aussagen beruhen auf der Bearbeitung von Stämmen, die aufgrund eines lokalen epidemiologischen Interesses und in Verbindung mit einem Fragebogen eingesandt wurden, der klinische und epidemiologische Aspekte berücksichtigt. Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut erhält Einsendungen aus 185 klinisch-mikrobiologischen Laboratorien in Deutschland; über die geographische Verteilung dieser Einsender informiert Abb. 1.

Die eingesandten Stämme werden einer Typisierung unterzogen. Für eine Voreinschätzung (Stammauswahl) dient dabei nach wie vor die Lysotypie unter Verwendung des Internationalen Basis-Phagensatzes sowie weiterer Bakteriophagen für die weiterführende Unterscheidung von mehrfach- und methicillinresistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen. Die Grenzen der Lysotypie, insbesondere hinsichtlich der Stabilität der Lysisbilder bei MRSA über längere Zeiträume sind bekannt [1]. Für die Bearbeitung größerer Stammanzahlen wird ein Ersatz durch PCR-Verfahren, die eine ausreichend hohe Diskriminierung durch internationale Vergleichbarkeit gewährleisten, erst nach Verfügbarkeit der Sequenz des *S. aureus*-Chromosoms möglich sein. Die genomische Typisierung beruht auf *SmaI*-Makrorestriktionsmustern, für die eine internationale Vergleichsstudie vorliegt [2]. Die Muster der untersuchten Stämme werden in einem Datenbanksystem gespeichert und mittels „similarity-Analyse" [3] verglichen. Die similarity-Analyse erlaubt die Identifizierung von Stämmen bzw. ihre Zuordnung zu bestimmten klonalen Gruppen. Für die Bestätigung der Zuordnung im Rahmen weiterführender Untersuchungen ist die Analyse weiterer, voneinander unabhängiger genomischer Polymorphismen erforderlich; dazu dienen folgende PCR-

Prof. Dr. Wolfgang Witte
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, D-38855 Wernigerode

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz-
1999 · 42: 499–506 © Springer-Verlag 1999

Ch. Braulke · D. Heuck · W. Witte

Actual results from the German national reference center for staphyloccocus in 1998

Summary

This report focusses on the emergence and spread of *S. aureus* with special clinical and epidemiological significance. Results from typing MRSA originating from different clinical sources in all Germany reveal that there is a continuing interhospital dissemination of definite epidemic strains and also a spread of the *mecA* gene to clonal groups of *S. aureus* which have been until now sensitive. These newly emerging MRSA are still sensitive to a number of other antibiotics. This results in less broad resistance phenotypes of currently disseminated MRSA. Worth mentioning with regard to diagnostics are also three clinical cases of staphylococcal toxic shock syndrome caused by *S. aureus* possessing *secC* and not *tst*.

Abb. 1 ▲ **Geographische Verteilung klinisch-mikrobiologischer Laboratorien als Einsender an das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken im Jahr 1998**

Methoden: r-RNA-Gen spacer [4], tar 916-shida [5], ERIC-2 [6].

Die Resistenzbestimmung erfolgt für alle eingesandten Stämme durch Bestimmung von MHK mittels Mikrobouillonverdünnungstest, der in seiner Durchführung NCCLS-Kriterien [7] entspricht; für die Interpretation gelten die Grenzkonzentrationen nach DIN 58940. Für das weitreichende Erfassen des Oxacillin-Resistenzphänotyps wird neben der MHK ein Grenzkonzentrationstest unter Verwendung von ~1–5×10^7 cfu als Inokulum eingesetzt [8]. Zur eindeutigen Abgrenzung von borderline oxacillinresistenten *S. aureus* (BORSA) hat die Testbouillon folgende Zusammensetzung: 1 ml Isosensitest-Bouillon mit Zusatz von 2 % NaCl, 2 µg Oxacillin, 8 µg Sulbactam [8]. Im Berichtszeitraum erfolgte für alle bearbeiteten Stämme der Test auf Vorliegen des GISA-Phänotyps mittels eines Grenzkonzentrationstests auf Nähragar (siehe [9]).

Für den Nachweis von Resistenzdeterminanten mittels PCR dienen die in Tabelle 1 zusammengestellten Primer. Die Gewinnung der Template-DNS wurde, auch im Hinblick auf Anwendung in der klinisch-bakteriologischen Diagnostik, erheblich vereinfacht [C. Cuny, W. Witte, Veröffentl. in Vorbereitung]. Zur Bestätigung der Funktionsfähigkeit der PCR bei *S. aureus* dienen Primer für *S. aureus*-spezifische Sequenzen nach [10]:

I – 5' AAT CTT TGT CGG TAC ACG ATA TTC TTC ACG
II – 5' CGT AAT GAG ATT TCA GTA GAT AAT ACA ACA ACA (Ta=55°C.)

Für den PCR-Nachweis von Toxin-Genen werden die Primer nach [11] verwendet.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Klonale Ausbreitung von Mehrfachresistenzen

In Deutschland und mehreren seiner Nachbarstaaten sind seit einigen Jahren sechs klonale Gruppen überregional verbreiteter MRSA-Stämme bekannt, die durch die Fragmentmuster ihrer genomischen DNS und weitere genotypische Merkmale charakterisiert sind [12]. Sie wurden nach der geographischen Region ihres erstmaligen Nachweises benannt (z.B. „süddeutscher" Epidemiestamm). Inzwischen werden diese Epidemiestämme überregional im gesamten Bundesgebiet verbreitet.

Abb. 2 zeigt die Verbreitung epidemischer MRSA im Jahr 1998. Im Vergleich zu den Vorjahren erfolgte eine weite überregionale Ausbreitung des süddeutschen Epidemiestammes nach Norden und nach Osten. Der „Berliner" Epidemiestamm trat erstmals 1992/1993 in sechs Berliner Krankenhäusern auf. Inzwischen ist er in der gesamten Nordhälfte Deutschlands verbreitet und tritt vereinzelt auch im süddeutschen Raum auf!

Horizontale Ausbreitung von *mecA*

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob das *mecA*-Gen inzwischen von solchen *S. aureus*-Stämmen erworben wurde, die als natürliche Besiedler außerhalb der Krankenhäuser verbreitet sind. Das Dendrogramm der Ähnlichkeit von *SmaI*-Makrorestriktionsmustern in

Tabelle 1
Primer für den PCR-Nachweis von Resistenzgenen

Bezeichnung	Sequenz	Position	Ta (°C)	Amplimer-Größe (bp)
ermA, I	5'-ACA TCA GTA CGG ATA TTG TCA	524–545	45	207
ermA, II	5'-ATC AAT ACA GAG TCT ACA T	731–712		
ermB, I	5'-AGC CAT GCG TCT GAC ATC TAT	1061–1082	55	340
ermB, II	5'-TGC TCA TAA GTA ACG GTA CT	1401–1381		
ermC, I	5'-AAT CGT CAA TTC CTG CAT	2068–2086	55	295
ermC, II	5'-ATC GTG GAA TAC GGG TT	2363–2345		
mrsA/B, I	5'-TTG AAC AGC TTA ACA TGG	213–231	55	183
mrsA/B, II	5'-GTG ATT TGT AGG TTC ATC	396–378		
aph2„-aac6', I	5'-TAA TCC AAG AGC AAT AAG GGC	1118–1139	55	463
aph2„-aac6',II	5'-TCT TCT TCT GAC ATA GTA GA	9581–1561		
dfrA, I	5'-CTC ACG ATA AAC AAA GAG TCA	1899–1920	55	287
dfrA, II	5'-CAA TCA TTG CTT CGT TAT ACG	2186–2165		
tetK, I	5'-CAA TAC CTA CGA TAT CTA	2869–2887	55	352
tetK, II	5'-TTG AGC TGT CTT GGT TCA	3221–3202		
tetM, I	5'-GGT GAA CAT CAT AGA CAC GC	420–439	55	400
tetM, II	5'-CTT GTT CGA GTT CCA ATG C	802–820		
grlA, I	5'-TTC AAG AGC GTG CAT TGC	2377–2395	55	289
grlA, II	5'-GCT TCA GTG TAA CGC ATT GC	3025–3005		
gyrA, I	5'-AAG GAG GAA GAA TTC ATG GCT GAA	–15–+9	45	493
gyrA, II	5'-AGA CTG ACG GCT CTC TTT CAT TAC	455–478		

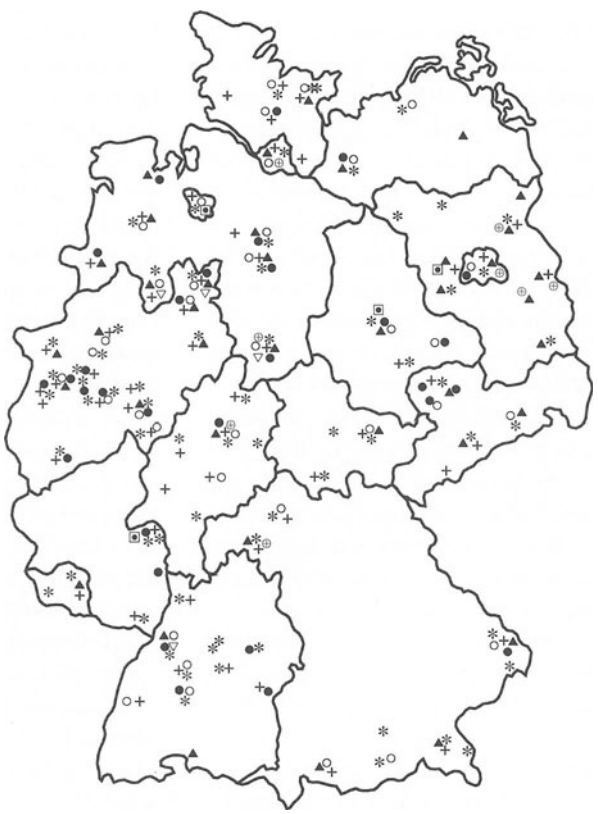


Abb. 2 ▶**Überregionale Ausbreitung von mehrfach- und gegen Oxacillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in Deutschland (Die aufgeführten Symbole entsprechen charakteristischen *SmaI*-Makrorestriktionsmustern wie bei [12] beschrieben) σ Berliner Epidemiestamm; ● norddeutscher Epidemiestamm; ❍ Hannoversche Epidemiestamm: * süddeutscher Epidemiestamm; + andere MRSA**
Neue aufgetretene MRSA: ⊕ Wriezener Epidemiestamm; ∇ Mindener Epidemiestamm

Abb. 3 ▶ **Ähnlichkeitsanalyse von *SmaI*-Macrorestriktionsmustern für MRSA in Beziehung zu den häufigsten klonalen Gruppen innerhalb der Spezies *S. aureus*; zu den Symbolen für epidemische MRSA siehe Abb. 2**

- **x MRSA, die von den epidemischen Stämmen verschieden sind**
- **+ Referenzstämme für folgende klonale Gruppen**
- **I *S. aureus* mit Fähigkeit zur Bildung von TSST-1 (Lysisbild 29)**
- **II *S. aureus*, die in der Lysotypie mit Gruppe-II-Phagen reagieren**
- **III *S. aureus*, die in der Lysotypie mit Gruppe-III-Phagen reagieren; multiresistente Hospitalstämem**
- **IV *S. aureus*, die in der Lysotypie mit den Phagen 94,96 reagieren**
- **V *S. aureus*, die in der Lysotypie mit dem Phagen 95 reagieren**

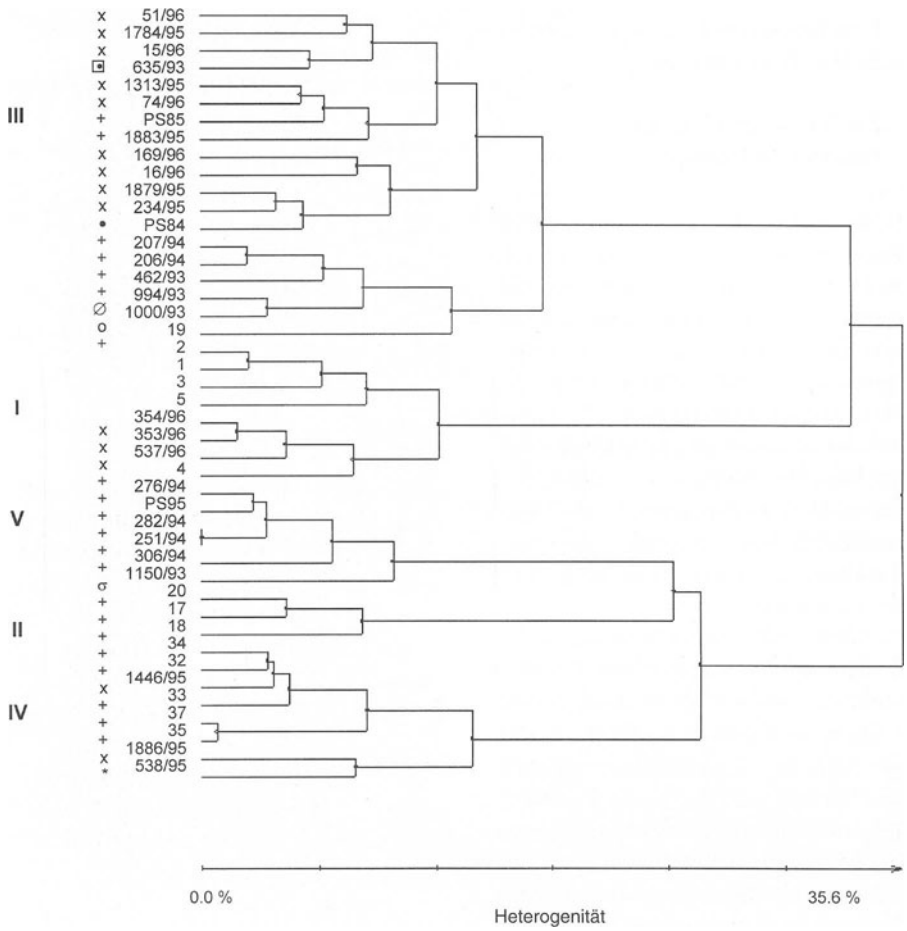


Abb. 3 zeigt dies für vier verschiedene klonale Gruppen von *S. aureus*. Abb. 4 belegt die Bestätigung durch die genomische PCR-Typisierung. Von besonderer Bedeutung ist der „Berliner" MRSA-Epidemiestamm. Er ging bekanntermaßen aus der klonalen Gruppe von *S. aureus* mit Lysisbild 95 hervor. Der Erwerb von *mecA* und die Mutation zur Chinolonresistenz (*grlA)* waren offenbar hinreichende Voraussetzungen für die Ausbreitung im Hospitalmilieu.

Mehrere Subklone des „Berliner" Epidemiestammes entwickelten eine Mehrfachresistenz: durch Erwerb von *ermC* (auf 3,1 kb-Plasmid) durch Erwerb von *tetM* (Tn*916*) sowie von *aac6'-aph2„* (auf konjugativem 38 kb-Plasmid zusammen mit *dfrA*).

Die Möglichkeit der Ausbreitung „neu" entstandener MRSA außerhalb der Krankenhäuser wird am Beispiel eines MRSA-Klons deutlich, bei dem ein Stamm aus der klonalen Gruppe der Toxic-Schock-Syndrom-Toxin-bildenden *S. aureus* das *mecA*-Gen erwarb (Resistenzphänotyp: Benzylpenicillin-Oxacillin-resistent; entspricht Gruppe I in Abb. 3, 4). Dieser Stamm wurde im Klinikum M. in Niedersachsen im Zusammenhang mit vier Infektionen in verschiedenen klinischen Bereichen isoliert. Bei einer Krankenschwester mit nasaler Besiedlung kam es zu einer weiteren Ausbreitung im familiären Bereich auf den Sohn und dessen Lebensgefährtin (Einzelheiten bei [13]).

Ein MRSA (Resistenzphänotyp: PEN, OXA, GEN, ERY, CLI; Genotyp: *bla, mec-A, ermC, grlA*), der zur klonalen Gruppe II gehört, trat erstmals 1997 in einem Krankenhaus nördlich von Berlin auf, später in zwei weiter östlich gelegenen Krankenhäusern in Brandenburg (Ausbrüche), in einem Potsdamer und einem Berliner Krankenhaus, in zwei niedersächsischen Krankenhäusern (ein Ausbruch), in einer hessischen Spezialklinik (Ausbruch) sowie in einem bayerischen Universitätsklinikum (über sechs Monate einzelne Infektionen in verschiedenen Klinikbereichen). Dieses Beispiel illustriert eindrucksvoll die Evolution und spätere Ausbreitung eines epidemisch virulenten *S. aureus*-Stammes.

Die wechselnden Resistenzphänotypen von MRSA

In den vergangenen vier Jahren ist eine Abnahme der breiten Mehrfachresistenz bei MRSA zu beobachten. Dies betrifft insbesondere die Gentamicinresistenz sowie auch Resistenzen gegen Erythromycin und Clindamycin. Resistenz gegen Mupirocin sowie gegen Quinupristin/Dalfopristin sind noch sehr selten, es gibt keine Resistenz gegen Glykopeptidantibiotika (Tabelle 2). Ursache dafür ist u.a. die weitere Verbreitung des süddeutschen Epidemiestammes (Resistenzphänotyp zumeist „nur" PEN, OXA, ERY, CLI, CIP), des Berliner Epidemiestammes sowie des „neuen" Epidemiestammes der klonalen Gruppe II (s.o.).

In Tabelle 3 sind die am häufigsten aufgetretenen Multiresistenzphänotypen und ihre Herkunft nach den von MRSA-Infektionen betroffenen klinischen Disziplinen aufgeführt. Multiresistenzphänotypen betreffen vor allem intensivmedizinische Bereiche als Zentren des antibiotischen Selektionsdruckes. Im Hinblick auf therapeutische Alternativen liegt eine vergleichsweise günstige Situation vor (Tabelle 1) mit der außerordentlich geringen Häufigkeit der Resistenz gegen Quinupristin/Dalfopristin und zurückgegangenen Häufigkeiten der Resistenzen gegen Rifampicin und Trimethoprim/Sulfonamid (nur in Kombinationen für die Behandlung von Infektionen!).

Auftreten und Verbreitung von *Staphylococcus-aureus*-Stämmen mit intermediärer Empfindlichkeit gegen Glykopeptidantibiotika (GISA)

Mit Hilfe des Screening-Tests wurden 2400 *S. aureus*-Stämme untersucht. GISA mit heterogenem Resistenzphänotyp wurden 1998 nur in drei Krankenhäusern der Großstadt D. am Niederrhein (Ausbruch) sowie sporadisch in einem Berliner Krankenhaus gefunden. Es handelt sich dabei um MRSA der klonalen Gruppe „norddeutscher" Epidemiestamm mit einheitlichem genomischen Fingerprint. Diese Stämme zeigen das für GISA typische erhöhte Niveau der Glutamin nicht amidierten Zellwandpräkursoren (letzteres wurde durch H. Labischinski, Wuppertal, untersucht; ausführliche Daten bei [14]).

Klinisch-epidemiologische Aspekte des Auftretens von MRSA

Am häufigsten wurden MRSA wieder aus Wundinfektionen, Pneumonien und Bakteriämien nachgewiesen (Tabelle 4). Das unterstreicht ihre Bedeutung als nosokomiale Wundinfektionserreger bei Septikämie und Infektionen der tiefen Atemwege. Neben den Einsendungen aus klinischen Bereichen mit den Schwerpunktbereichen Chirurgie, Intensivmedizin und Innere Medizin nahmen auch die MRSA-Nachweise aus Materialien aus dem ambulanten Bereich

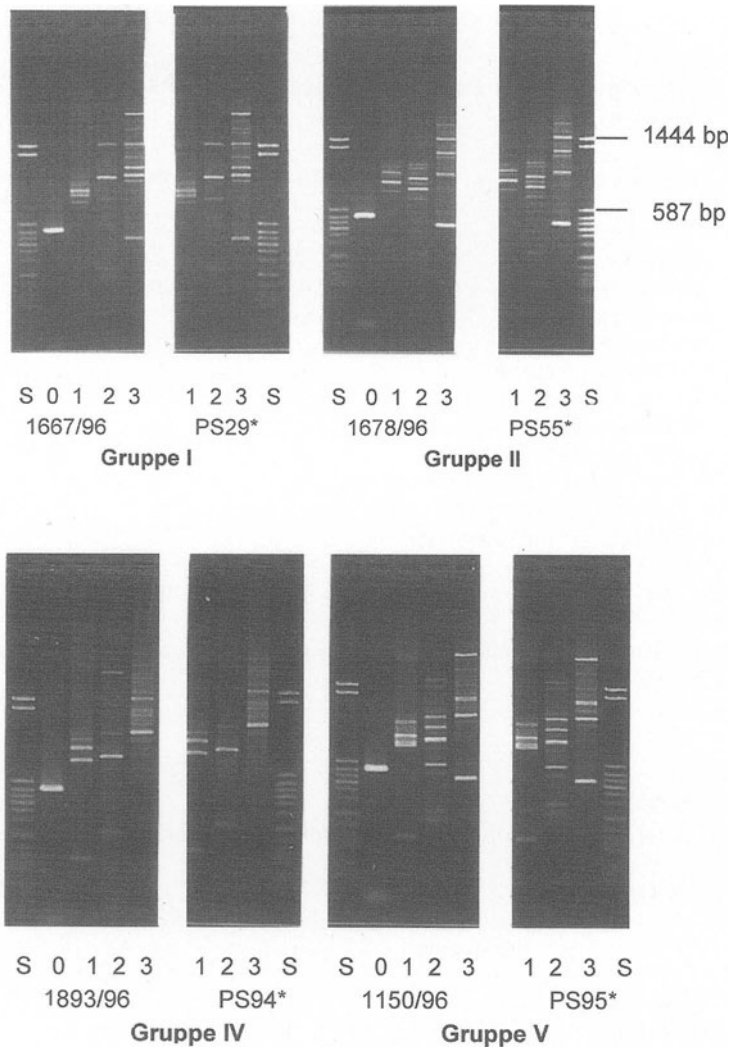


Abb. 4 ▲ **PCR für Polymorphismen der genomischen DNS von MRSA, die zu klonalen Gruppen von *S. aureus* gehören, in denen bisher keine Methicillinresistenz auftrat * empfindliche Referenzstämme 1=r-RNA gene spacer, 2=tar916-shida, 3=ERIC II, 0=PCR für *mecA***

Tabelle 2
Häufigkeit der Resistenz gegen weitere Antibiotika bei MRSA

	1994 (*n*=1238)	1997 (*n*=1970)	1998 (*n*=1693)
Ciprofloxacin	80,0%	94,0%	94,4%
Erythromycin	94,0%	67,0%	72,4%
Clindamycin	85,0%	46,0%	53,9%
Gentamicin	94,0%	55,0%	55,2%
Oxytetrazyklin	75,0%	26,0%	26,6%
Trimethoprim	68,0%	17,0%	19,7%
Rifampicin	23,0%	8,0%	9,6%
Mupirocin	0	0,4%	0,5%
Quinupristin/Dalfopristin	0	0	0,2%
Vancomycin	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0

Tabelle 3
Am häufigsten aufgetretene Resistenzphänotypen von MRSA und ihre Herkunft nach Auftreten in den verschiedenen klinischen Disziplinen

Resistenzphänotypen	Chirurgie	Innere	Intensivmed. Bereiche	Neurochirurgie	Urologie	Summe
PEN, OXA, CIP	69	45	41	23	10	188
PEN, OXA, ERY, CLI, CIP	40	37	20			97
PEN, OXA, GEN, ERY, CIP	11		11			22
PEN, OXA, ERY, CIP		13				13
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, CIP	32	13	43			88
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, CIP	25	13	49			87
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, CMP, CIP			16			16
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, CIP, SXT		13	14			36
PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, CIP, SXT, RAM		15				15
PEN, OXA, GEN, ERY, OTE, CIP, SXT		16				16
PEN, OXA, GEN, ERY, OTE, CMP, CIP, SXT	11					11
Summe	**188**	**165**	**194**	**23**	**10**	**580/589**

CIP=Ciprofloxacin, CLI=Clindamycin, ERY=Erythromycin, GEN=Gentamicin, OTE=Oxytetrazyklin, RAM=Rifampicin, SXT=Sulfamethoxazol/Trimethroprim, CMP=Chloramphenikol

Tabelle 4
Auftreten von MRSA in verschiedenen klinischen Bereichen und bei verschiedenen Infektionen

Art der Infektion	betroffener klinischer Bereich								
	ambulante Versorgung	Chirurgie	Neurochirurgie	Dermatologie	Dialyse	Innere Medizin	Intensiv-Medizin	andere Bereiche	Summe
Bakteriämie, Sepsis	1	14	4		1	22	31	7	80
Pneumonie	2	13	7			46	61	13	142
Wundinfektion	21	183	7	21		62	–	135	429
Harnwegsinfektion	2	6	8			10	1	23	50
andere Infektionen	20	49	3	13	6	32	121	10	254
Besiedlung	12	69	13	6	4	34	65	42	245
Summe	**58**	**334**	**42**	**40**	**11**	**206**	**279**	**230**	**1200**

zu. Diese Einsendungen stammten meist aus Haut- und Weichteilinfektionen.

Weitere Daten zum Auftreten und zur Verbreitung von MRSA

Überblick zur zeitlichen Dauer von Ausbrüchen mit MRSA in deutschen Krankenhäusern

Wie Tabelle 5 belegt, gibt es in einigen deutschen Krankenhäusern ein lang andauerndes epidemisches Auftreten von MRSA-Epidemiestämmen. In anderen Fällen treten MRSA kurzzeitig, z.T. in zwei bis drei Epidemiestämmen zugleich auf. Ein einmaliges Auftreten von MRSA-Ausbrüchen belegt die erfolgreiche Anwendung geeigneter antiepidemischer Maßnahmen.

Alten- und Pflegeheime als mögliche Reservoire für MRSA

Es wird seit längerem vermutet, daß Pflegeheime eine Bedeutung als Reservoir für MRSA besitzen, allerdings gibt es bisher nur wenige Daten zur Epidemiologie von MRSA in diesen Heimen. Für Deutschland kann die MRSA-Situation in Alten- und Pflegeheimen gegenwärtig nicht eingeschätzt werden.

In diesem Zusammenhang ist eine Untersuchung in einem Alten- und Pflegeheim im Osten des Landes Brandenburg von Interesse [15]. Anlaß war die Feststellung eines MRSA bei der mikrobiologischen Untersuchung der erneut aufgeflammten chronischen Otitis einer Heimbewohnerin. Vom zuständigen Gesundheitsamt wurden Umgebungsuntersuchungen (Nasen- und Rachenabstriche) bei neun Heimbewohnern, 39 Mitarbeitern des Heimes und zwei Mitarbeitern der Johanniter-Hilfe durchgeführt. Im Ergebnis wurden drei Kontaktpersonen identifiziert, die ebenfalls mit MRSA besiedelt waren (zwei Heimbe-

Tabelle 5

Beispiele für die zeitliche Dauer von MRSA-Ausbrüchen in deutschen Krankenhäusern, 1996–1998

Krankenhaus	Zeitlicher Nachweis von MRSA-Infektionen								
	4/96	1/97	2/97	3/97	4/97	1/98	2/98	3/98	4/98
Kr	* ● ❍	* ●	*		*		*	*	
Hb			*						
Gp								*	
We	❍								
Eb								*	
Tr								*	
De									*
Wü									* ⊕
Ab		σ ● +							
Cb					σ				
Nb						❍		σ	
Ub	σ	σ	σ	σ	σ	σ		σ	
Wb						σ			
Be						σ			
Ba	σ	σ	σ	σ	σ	σ			
Co	σ		σ	σ	σ				
Eb			⊕	⊕ *		⊕	⊕		⊕
Fo							σ	σ	
Sc					⊕				
Po								σ	σ
Fm					*				
Fu					*				
Ka	❍ +							*	
Ge								❍	
Sw			+	*					σ
Gt			+			*	*		σ
Ol					σ				
Os							σ ❍	❍	
Kn									*
Dü						●			
Ld				❍		❍			●
Md		σ	σ	σ	∇	σ	σ	σ	
Oh	*	*	* +	* ❍	*		* ❍	*	*
Sg							* ❍		
Wp	❍ + *	*	*	*	*	*			
Hd				❍	❍				
Ha							*		
Mg			+			●	❍		
Ne						❍			
Bb							σ	*	*
An									*

Zuordnung zu überregional verbreiteten klonalen Gruppen von MRSA aufgrund der genomischen Typisierung
*σ Berliner Epidemiestamm; ● norddeutscher Epidemiestamm; ❍ Hannoverscher Epidemiestamm; * süddeutscher Epidemiestamm; + andere neu aufgetretene MRSA: ⊕ Barnim Epidemiestamm; ∇ Weser Epidemiestamm*

wohner, eine Mitarbeiterin). Die Typisierung des aufgetretenen MRSA ergab eine Zugehörigkeit zur klonalen Gruppe „Berliner" Epidemiestamm. Dieser überregional verbreitete Klon wurde erstmals Ende 1992 in sechs Berliner Krankenhäusern festgestellt. Er ging aus *S. aureus* der klonalen Gruppe „Lysisbild 95" hervor, die bisher gegen Methicillin empfindlich war und im Unterschied zu den klassischen MRSA auch eine Fähigkeit zur Besiedlung von Personen und zur Ausbreitung außerhalb von Krankenhäusern besitzt. Das vorliegende Ergebnis bestätigt diese Fähigkeit auch für den daraus entstandenen MRSA.

Das Auftreten eines derartigen epidemisch-virulenten Stammes innerhalb einer Population älterer Menschen mit eingeschränkter Abwehrkraft stellt zweifellos eine Gefahr dar. Bei den Be-

troffenen wurde daher umgehend eine Sanierung eingeleitet (es wurde Mupirocin eingesetzt). Der Fallbericht zeigt, daß durch das Problembewußtsein des für das Heim zuständigen Arztes und die gute Zusammenarbeit zwischen mikrobiologisch-diagnostischem Laboratorium und dem zuständigen Gesundheitsamt die weitere Ausbreitung des MRSA in diesem Heim verhindert werden konnte. Eine weitere Studie in einer Reha-Klinik hat Langzeitpatienten als mögliche Streuquelle für MRSA identifiziert; Isolate der klonalen Gruppe „süddeutscher" Epidemiestamm wurden bei acht Patienten mit Liegedauer von zwei bis fünf Monaten nachgewiesen.

Bemerkenswerte toxinvermittelte *S. aureus*-Infektionen

Bei von Einsendern gewünschten Untersuchungen erfolgte die Bestätigung für:

- Fähigkeit von *S. aureus* zur Bildung exfoliativer Toxine und Scalded Skin Syndrom (SSSS) (sechs Patienten) sowie Impetigo (drei Patienten),
- Fähigkeit zur Bildung von Toxic Schock Syndrom Toxin-1 und von vaginaler Besiedlung ausgehendes Toxic-Schock-Syndrom (fünf Patienten).

In drei Fällen erfolgten Einsendungen von Stämmen aus Infektionen mit der Symptomatik des Toxic Schock Syndroms. Bei diesen Stämmen wurden das Gen *sec* und die Bildungsfähigkeit für Enterotoxin C nachgewiesen; nicht aber *tst* (Toxic Schock Syndrom Toxin)! Diese Befunde haben Bedeutung für die ätiologische Abklärung des staphylogenen Toxic Schock Syndroms, die sich nicht nur auf den Nachweis von *tst* und der Bildungsfähigkeit von TSST-1 beschränken sollte. Erwähnenswert ist eine Hospitalinfektion mit SSSS-Symptomatik bei einem 60jährigen Patienten (*S. aureus* der klonalen Gruppe II, *eta*-positiv) mit letalem Ausgang.

Lebensmittelvergiftung durch *S. aureus*

Bei 30 im Raum Göttingen-Duderstadt lebenden Patienten kam es zu einer Lebensmittelintoxikation nach Genuß von Rohmilch-Käse. Bereits die vergleichsweise kurze Inkubationszeit (3 bis 5 h) und die Keimzahl für *S. aureus* von 10^6/g waren erste Indikatoren für *S. aureus*-Intoxikation. Der isolierte Stamm bildet Enterotoxin A und besitzt das *sea*-Gen. *S. aureus* mit dem gleichen Reaktionsmuster (Lysisbild, *SmaI*-Makrorestriktionsmuster, Resistenzphänotyp) wurde auch aus Rohmilch sowie aus Gemelkproben des Milchviehbestandes nachgewiesen.

Literatur

1. Bannerman T, Hancock GA, Tenover F, Miller JM (1995) **Pulsed field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of Staphylococcus aureus.** J Clin Microbiol 33: 551–555
2. van Belkum A, van Leeuwen W, Kaufman P, Coodson B, Forey F, Etienne J, Goering R, Grubb W, Tassios P, Legakis N, El Solh N, Struelens M, Tenover F, Salamenlinna S, Vuopio-Vackila J, Verbrugh H, Witte W (1998) **Assessment for resolution and intercenter reproducibility of Staphylococcus aureus genotyping by pulsed field gel electrophoresis of SmaI-macrorestriction fragments: a multicenter study.** J Clin Microbiol 36: 1653–1659
3. Claus H, Cuny C, Pasemann B, Witte W (1996) **Ein Datenbanksystem für Fragmentmuster der genomischen DNS von Staphylococcus aureus.** Bundesgesundhbl 39: 68–74
4. Cuny C, Claus H, Witte W (1996) **Discrimination of S. aureus strains by PCR for r-RNA gene spacer size polymorphism and comparison to SmaI-macrorestriction pattern.** Zentralbl Bakteriol 283: 466–476
5. Cuny C, Witte W (1996) **Typing of Staphylococcus aureus by PCR for DNA sequences flanked by transposon Tn916 target region and ribosomal binding site.** J Clin Microbiol 34: 1502–1505
6. van Belkum A, Bax R, Prevost G (1994) **Comparison of four genotyping assays for epidemiological study of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 420–424
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS document M100-S6/M7-A3. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd edn. Approved standard, 1995
8. Cuny C, Witte W (1998) **Methicillin resistant Staphylococcus aureus – diagnostic aspects.** Biotest Bulletin 6: 51–58
9. Robert Koch-Institut (1998) **Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen.** Epidemiol Bull 17/98, 123
10. Martineau F, Picard FJ, Roy PH, Oulette M, Bergeron MG (1998) **Species specific and ubiquitous DNA based assays for rapid identification of Staphylococcus aureus.** J Clin Microbiol 36: 618–623
11. Johnson WM, Tyler SD, Ewan EP, Ashton TE, Pollard DR, Rozee KR (1991) **Detection of genes for enterotoxins, exfoliative toxins, and toxic shock syndrome toxin 1 in Staphylococcus aureus by the polymerase chain reaction.** J Clin Microbiol 29: 426–430
12. Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C (1997) **Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals.** Clin Microbiol Infect 3: 414–422
13. Windmeier C, Braulke C, Heuck D, Witte W (1999) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus exhibiting genomic fingerprints in a nurse's family.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18: 2 (in press)
14. Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich B, Fluit AC, Labischinski H, Witte W (in press) **Emergence of hetero-vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus isolates within the Düsseldorf area.** J Antimicrob Chemother (in press)
15. Robert Koch-Institut (1998) **Zum Auftreten von MRSA in einem Alten- und Pflegeheim.** Epidemiol Bull 33/98, 236

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 507–510 © Springer-Verlag 1999

R. S. Roß · M. Roggendorf
Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen

Zur Frage der Beschäftigung Hepatitis-C-Infizierter in der Lebensmittelherstellung

Zusammenfassung

Dürfen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infizierte im Bereich der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung tätig sein? Angesichts epidemiologischer Untersuchungen zur Übertragung des HCV sollten nach Auffassung der Verfasser keine generellen Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote für HCV-Positive ausgesprochen werden, da diese Personen keine Gesundheitsgefährdung für die Öffentlichkeit darstellen. In Betracht zu ziehen sind berufliche Einschränkungen allerdings dann, wenn bei Tätigkeiten mit erheblichem Verletzungsrisiko Arbeitskollegen gefährdet werden könnten.

Schlüsselwörter

Hepatitis C-Virus · Lebensmittelherstellung · Übertragungswege · Berufskrankheit

Umfangreiche Bestimmungen zum Schutz der Gesundheit, soweit Lebensmittel sie gefährden könnten, finden sich in zahlreichen einschlägigen Rechtsnormen wie dem Lebensmittelgesetz, dem Milchgesetz, dem Fleischbeschaurecht und nicht zuletzt dem Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG). In den §§ 17 und 18 BSeuchG werden eventuelle Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote beim Umgang mit Lebensmitteln geregelt und entsprechende Untersuchungspflichten festgelegt [1]. Vor diesem rechtlichen Hintergrund ergibt sich die uns im Rahmen unserer Beratungstätigkeit oft gestellte Frage, ob und gegebenenfalls inwieweit mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) Infizierte im Bereich der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung tätig sein dürfen (Abb. 1). Die entsprechenden Antworten von Ministerien und Gesundheitsämtern fallen diesbezüglich recht unterschiedlich aus, wie eine regionale und daher nicht repräsentative Telefonumfrage zeigte: Einerseits wurde überwiegend von Juristen die Auffassung vertreten, daß die Regelungen der §§ 17 und 18 BSeuchG auf jede Art der Virushepatitis anwendbar seien, während man andererseits mehrheitlich für ein differenzierteres Vorgehen plädierte, das den Übertragungsweg der Infektion berücksichtigen solle. Generell, so die erhaltenen Auskünfte, sei die Bewertungspraxis allerdings beherrscht von einer gewissen Unsicherheit darüber, welche Gefährdung HCV-infizierte Mitarbeiter in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung tatsächlich darstellten, was für uns Anlaß zu diesem Beitrag bot.

Die Regelungen des Bundes-Seuchengesetzes

§ 17 BSeuchG legt Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote beim Umgang mit Lebensmitteln fest; § 18 bestimmt die sich daraus ableitenden Untersuchungspflichten. Demnach dürfen „Personen, die an ... Cholera, Enteritis infectiosa, Paratyphus, Shigellenruhr, Typhus abdominalis oder Virushepatitis ... erkrankt sind ..., beim gewerbsmäßigen Herstellen, Behandeln oder Inverkehrbringen der in Absatz 2 genannten Lebensmittel nicht tätig sein oder beschäftigt werden, wenn sie dabei mit diesen in Berührung kommen“ [1]. Als Lebensmittel im Sinne des § 17, Abs. 2 werden definiert: Backwaren mit nicht durchgebackener Füllung oder Auflage, Eiprodukte, Erzeugnisse aus Fischen, Krusten-, Schalen- oder Weichtieren, Feinkostsalate, Kartoffelsalat, Marinaden, Mayonnaise, andere emulgierte Saucen, Nahrungshefe, Fleisch und Fleischerzeugnisse, Milch und Milcherzeugnisse, Säuglings- und Kleinkindernahrung sowie schließlich Speiseeis und Speiseeishalberzeugnisse [1].

Bei den in § 17 BSeuchG genannten Tätigkeiten handelt es sich um solche,

Dr. R. Stefan Roß
Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen,
Hufelandstr. 55, D-45122 Essen
Tel.: 0201-7233561, Fax: 0201-7235929,
e-mail: stefan.ross@uni-essen.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 507–510 © Springer-Verlag 1999

R. S. Roß · M. Roggendorf

Employment of HCV-infected persons in the food industry

Summary

Do hepatitis C virus (HCV) infected food handlers represent a risk for the consumer? Epidemiological data on HCV transmission in our opinion do not provide a basis for excluding HCV positive individuals from working as food handlers in general. Such restrictions seem to be justified only if HCV infected employees might infect their colleagues while performing occupational activities that are associated with a high risk of contracting percutaneous injuries and overt bleeding.

Key words

Hepatitis C virus · Transmission routes · Occupational hazard

die regelmäßig zu einer Berührung von Lebensmitteln führen. Daher werden Personen, die nicht mittel- oder unmittelbar mit Lebensmitteln in Berührung kommen, auch nicht von dieser Vorschrift erfaßt. Ein HCV-infizierter Mitarbeiter eines Supermarktes beispielsweise, der ausschließlich mit verpackten Lebensmitteln umgeht, unterliegt also nicht dem § 17 BSeuchG. Gleiches gilt für Kellner oder HCV-positives Bedienungspersonal in Gaststätten, auf das sich entsprechende Anfragen immer wieder beziehen. Zwar ist dieser Personenkreis beim gewerbsmäßigen Herstellen, Behandeln und Inverkehrbringen von Lebensmitteln tätig und erfüllt so eine der beiden Voraussetzungen des § 17 BSeuchG, doch ist die zweite Voraussetzung nicht gegeben, da Bedienungspersonal bei ordnungsgemäßem Betriebsablauf gewöhnlich nicht mit den servierten Speisen direkt in Berührung kommt.

Die Geltung des § 17 BSeuchG ist zudem beschränkt auf bestimmte Lebensmittel, die bekanntermaßen einen guten Nährboden für bakterielle und virale Erreger darstellen. Dieser generellen Einschränkung wegen würde denn auch ein Bäcker, der nur Brot, Brötchen oder trockenes Gebäck herstellte und verkaufte, nicht von den Bestimmungen des § 17 BSeuchG erfaßt, da die genannten Erzeugnisse allesamt durchgebacken und so möglicherweise in den Teig gelangte Viren abgetötet werden. Stellte aber derselbe Bäcker nun Backwaren mit einer Cremefüllung her unter Verwendung von Milch, Sahne oder Eiern, so fände auf ihn, der an einer Virushepatitis leidet, § 17 BSeuchG prinzipiell Anwendung [1]. Dies gilt selbstverständlich auch für HCV-infizierte Angehörige anderer Berufe in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung, zumal jene, deren Tätigkeit erfahrungsgemäß mit einem überdurchschnittlich hohen Verletzungsrisiko behaftet ist. Hier müssen die zuständigen Gesundheitsbehörden dann im Einzelfall auf der Grundlage des BSeuchG über eventuelle Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote entscheiden. Für die Bewertungspraxis dürfte in diesem Zusammenhang besonders bedeutsam sein, daß das gegenwärtig gültige

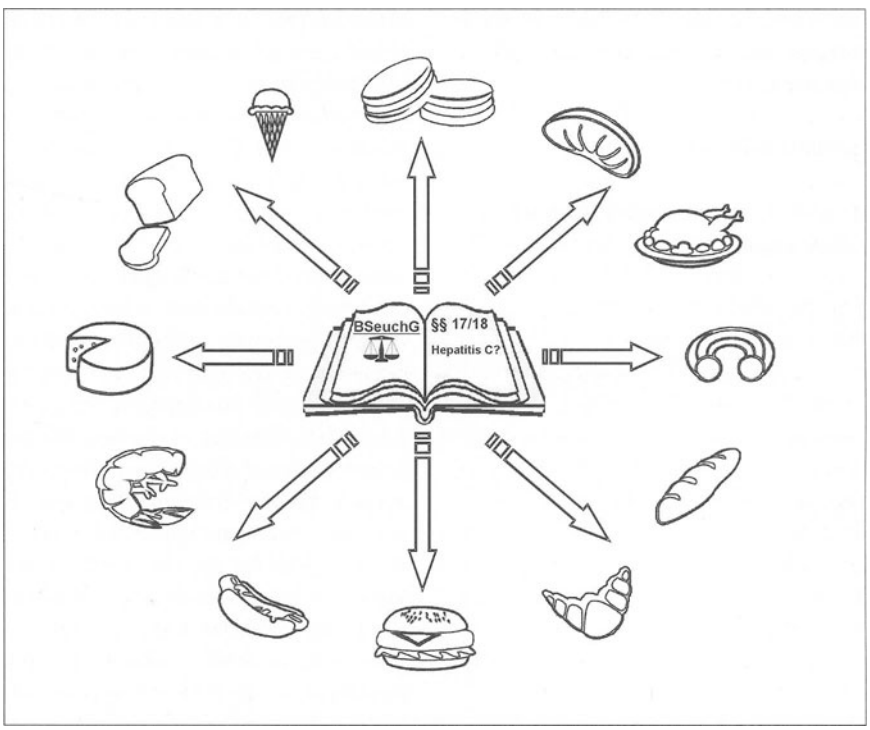


Abb. 1 ▲ **§17 Bundesseuchengesetz (BSeuchG): Personen, die an Virushepatitis erkrankt sind, dürfen beim gewerbsmäßigen Herstellen, Behandeln oder Inverkehrbringen von Lebensmitteln nicht tätig sein oder beschäftigt werden**

BSeuchG im § 17 überwiegend fäkal-oral, aerogen oder durch exsudative Dermatosen übertragene Erreger nennt und somit dem Übertragungsweg der Infektion Beachtung schenkt.

Durch Lebensmittel übertragene Viren und Übertragungswege der HCV-Infektion

Die über Speisen vermittelte Übertragung von Viren auf den Menschen erfolgt auf fäkal-oralem Weg und ist an kalte oder nicht ausreichend gegarte Lebensmittel gebunden. Schätzungsweise 30% der viralen Lebensmittelinfektionen werden durch das Hepatitis-A-Virus hervorgerufen; rund 55% sollen auf humane Caliciviren zurückgehen [2, 3]. Nur ein sehr kleiner Anteil dieser viralen Lebensmittelinfektionen ist auf eine Kontamination der Lebensmittel durch infizierte Personen zurückzuführen, die in der Lebensmittelherstellung beschäftigt sind.

Die HCV-Infektion wird demgegenüber auf parenteralem Wege übertragen. Dies beweisen zahllose Studien, in denen gezeigt wurde, daß die Transmission des Virus vor der Einführung eines generellen HCV-Screenings vor allem durch Bluttransfusionen und die Gabe von Blutprodukten erfolgte. Auch die hohe HCV-Prävalenz in bestimmten Risikogruppen, beispielsweise bei Hämophilen (60% bis 90%), Dialysepatienten (1% bis 34,7%, Europa) oder intravenös Drogenabhängigen (>80%), belegt den parenteralen Übertragungsweg der Infektion. Ansteckungen durch sexuelle oder enge familiäre Kontakte in der häuslichen Gemeinschaft kommen, anders als bei HBV, nur selten vor [4, 5]. Inwieweit neben dem parenteralen und sexuellen Übertragungsweg noch andere Übertragungswege in Frage kommen, wird zwar immer wieder diskutiert, wissenschaftlich gibt es dafür aber bisher keine Beweise. Allerdings läßt sich bei ca. 30% der Infizierten der Übertragungsweg nicht nachvollziehen, was jedoch u.a. auch damit zusammenhängt, daß die Infektion zum Zeitpunkt der Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegen kann. Wenngleich sich bei an HCV Erkrankten die virale RNA in vielen Körperflüssigkeiten und Exkreten nachweisen läßt, unter anderem im Speichel und Urin [6] sowie möglicherweise auch im Stuhl [7], so ist doch die im Zusammenhang mit der Beschäftigung HCV-Positiver interessierende sekundäre Kontamination von Lebensmitteln und die anschließende potentielle Ingestion von HCV durch den Nahrungskonsumenten in jedem Fall als ein ineffizienter und daher praktisch irrelevanter Übertragungsmodus anzusehen. Folgerichtig sind, wie auch für die Hepatitis B [8], noch keine Fälle bekannt geworden, in denen es zu einer Infektion durch HCV-kontaminierte Lebensmittel gekommen wäre.

Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote für HCV-Infizierte in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung?

Generelle Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote für HCV-Infizierte in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung sollten daher unseres Erachtens nicht ausgesprochen werden, da diese Mitarbeiter, ähnlich wie HBsAg-Träger beim Lebensmittelpersonal [8, 9], kein Gesundheitsrisiko für die Öffentlichkeit darstellen. Die betroffenen Personen sind zur strikten Einhaltung der allgemein gültigen Hygienevorschriften zu mahnen. Mit dem Blut von Mitarbeitern kontaminierte Lebensmittel müssen entsorgt werden und dürfen generell nicht in Verkehr gelangen. Es sei allerdings daran erinnert, daß HCV-Positive durchaus auch zu einer „Bedrohung" für ihre Berufskollegen werden können, nämlich dann, wenn ihr durch berufsbedingte Verletzungen freigesetztes Blut unkontrollierbar in Wunden anderer gelangt.

Ein derartiges Szenario wäre aber nur bei Tätigkeiten mit überdurchschnittlich hohem Verletzungsrisiko gegeben. Gedacht werden muß beispielsweise an Beschäftigte in Fleischereien, wo es in der Vergangenheit auch schon zu berufsbedingten Hepatitis-B-Ausbrüchen gekommen ist: In einem Betrieb mit zehn Mitarbeitern erkrankten innerhalb eines Jahres vier Metzger an akuter Hepatitis B. Unter den nicht erkrankten Angestellten befand sich, wie die eingeleiteten serologischen Untersuchungen ergaben, ein symptomloser HBsAg-Träger. Da alle fünf betroffenen Personen vorwiegend mit dem Ablösen des Fleisches von großen Schlachtteilen beschäftigt waren, die Fleischstücke dabei von einem Mitarbeiter an den anderen weitergereicht wurden und zudem blutende Verletzungen der Hände durch die verwandten Werkzeuge wie die scharfkantigen Knochen selbst regelmäßig vorkamen, dürfte der HBsAg-Träger seine Kollegen höchstwahrscheinlich auf diesem Wege infiziert haben. Das zuständige Gesundheitsamt sprach nach Bekanntwerden der epidemiologischen Zusammenhänge ein Berufsverbot für den chronisch HBV-infizierten Metzger aus [10, 11]. Ähnliches wäre zum Schutz der Arbeitskollegen auch für HCV-Infizierte in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung denkbar.

Allerdings müßten vor der Verhängung von Tätigkeitseinschränkungen oder gar eines Berufsverbots alle anderen zu Gebote stehenden Maßnahmen ausgeschöpft werden. Genannt seien nur die Möglichkeit der Weiterbeschäftigung des Mitarbeiters in Betriebsbereichen mit weniger verletzungsträchtigen Tätigkeiten sowie die Einleitung einer Interferon- oder Interferon-Ribavirin-Kombinations-Therapie [12].

Abschließend wollen wir noch auf den Referentenentwurf eines zukünftigen Infektionsschutzgesetzes [13] hinweisen, welches das derzeit gültige Bundesseuchengesetz ersetzen soll. § 42 dieses Infektionsschutzgesetzes entspricht inhaltlich dem § 17 BSeuchG und regelt Tätigkeits- und Beschäftigungsverbote im Umgang mit Lebensmitteln. Anstelle der historisch bedingten globalen Entität „Virushepatitis" sind in § 42 des Infektionsschutzgesetzes nur noch die fäkal-oral übertragene Virushepatitis A und E genannt. Sollte das Infektionsschutzgesetz in dieser Legislaturperiode Gesetzeskraft erlangen, so wäre der hier aus epidemiologischen Erwägungen vertretenen Auffassung, daß ein generelles Tätigkeits- und Beschäftigungsverbot für HCV-Infizierte in der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung

nicht gerechtfertigt erscheint, auch offiziell Geltung verschafft.

Danksagung. Die Verfasser danken Herrn Dr. Dag Danzglock, Kassel, der zahlreiche Informationen zur Verfügung stellte.

Literatur

1. **Bundes-Seuchengesetz.** Mit amtlicher Begründung und ausführlichen Erläuterungen für die Praxis. Bearbeitet von Schumacher W, Meyn E. Stuttgart: Deutscher Gemeindeverlag, Verlag W. Kohlhammer 1997
2. Appleton H (1990) **Foodborne illness.** Lancet II: 1362–1364
3. Stolle A, Sperner B (1997) **Viral infections transmitted by food of animal origin: the present situation in the European Union.** Arch Virol 13 [Suppl]: 219–228
4. Shimotohno K, Feinstone SM (1997) **Hepatitis C virus and hepatitis G virus.** In: Richman DD, Whitely RJ, Hayden FG (eds) Clincal virology. Churchill Livingstone, New York, pp 1187–1215
5. van der Poel CL, Ebeling F (1998) **Hepatitis C virus: Epidemiology, transmission and prevention.** In: Reesink HW (ed) Hepatitis C virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion, 62. Karger, Basel, pp 208–236
6. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL (1992) **Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites.** J Med Virol 37: 197–202
7. Tamura I, Koda T (1995) **Detection of HCV RNA in saliva and stool of patients with HCV infection.** Article in Japanese. Nippon Rinsho 53 [Suppl]: 483–486
8. Kane MA (1988) **Chronic hepatitis B virus carrier: A food service risk?** J Am Med Assoc 259: 3623
9. Bundesgesundheitsamt (Hrsg) (1981) **Virushepatitis. Verhütung und Bekämpfung. Ratschläge an Ärzte und Zahnärzte.** Merkblatt Nr. 21,. Bundesgesundhbl 31: 185–190
10. Gerlich WH, Thomson R (1982) **Hepatitis-B-Ausbruch in einer Fleischerei.** Dt Med Wschr 107: 1627–1630
11. Gerlich WH, Heermann K-H, Uy A, Zyzik E, Thomsen R (1987) **Beurteilung der Infektiosität von Hepatitis-B-Antigenträgern mit Hilfe des Virus-DNA-Nachweises.** Öff Gesund-Wes 49: 380–384
12. Hoofnagle JM (1998) **Therapy of viral hepatitis.** Digestion 59: 563–578
13. Bundesministerium für Gesundheit. **Entwurf eines Infektionsschutzgesetzes,** Stand 18. Februar 1998

J. Bertz • Berlin

Risikofaktoren der Krebsforschung

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42:326

Irrtümlicherweise wurde bei o.g. Beitrag nicht der vollständige Titel abgedruckt. Der gesamte Titel lautet:

Risikofaktoren der Krebsentstehung aus fachlicher Sicht

Wir bitten dieses Versehen zu entschuldigen. (Red.)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 511–521 © Springer-Verlag 1999

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes,
Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes • Berlin

Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut

Polychlorierte Biphenyle (PCB) gehören zu einer viele Einzelkomponenten umfassenden Stoffgruppe, deren Struktur durch das mit bis zu 10 Chloratomen substituierte Biphenyl mit der Formel $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ (x=1 bis 10) beschrieben wird (Abb. 1). Aus der Anzahl der Chloratome und deren Stellung im Molekül lassen sich 209 verschiedene sog. PCB-Kongenere ableiten. Zur Vereinfachung der Nomenklatur hat sich eine Durchnumerierung für die verschiedenen PCB-Kongenere (beginnend bei 2-Monochlorbiphenyl als PCB-und endend bei 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-Decachlorbiphenyl als PCB-209) weitgehend durchgesetzt [1], die den Regeln der IUPAC entspricht. Aus Gründen der Praktikabilität und der Vergleichbarkeit von Ergebnissen beschränkt man sich bei PCB-Bestimmungen üblicherweise auf bestimmte PCB-Kongenere, die analytisch leicht erfaßbar sind und in den technischen Produkten in höheren Anteilen enthalten sind. Als sog. Leitverbindungen oder Indikator-Kongenere, die den PCB-Gehalt einer Probe repräsentieren, haben sich PCB-28, -52, -101, -138, -153 und -180 bewährt [2], bei deren Auswahl toxikologische Aspekte nicht im Vordergrund standen. Eine prinzipiell wünschenswerte Untersuchung auf alle PCB würde häufig einen zu hohen Aufwand bedeuten.

PCB sind eine umweltmedizinisch relevante Stoffgruppe, zu der umfangreiche Literatur vorliegt. Viele Probleme werden derzeit noch kontrovers diskutiert. Dies hängt damit zusammen, daß es sich bei PCB zwar um eine Stoffgruppe mit vielen gemeinsamen Eigenschaften handelt, aber einzelne Verbindungen dieser Substanzklasse zum Teil voneinander sehr unterschiedliche toxische Wirkprofile aufweisen. Der Mensch ist einer Mischung verschiedener PCB ausgesetzt. Wechselwirkungen zwischen den PCB-Kongeneren, mit verwandten Verbindungen (Dioxine, DDT, HCB, usw.) sowie PCB-Metaboliten und anderen Stoffen (z. B. Methyl-Quecksilber), die mit einer PCB-Kontamination einhergehen können, sind ebenfalls zu berücksichtigen. Aussagen über Schwellen toxisch wirksamer Dosen, insbesondere im Bereich der normalen Belastung (Hintergrundbelastung) mit gesundheitlichen Langzeiteffekten, sind aus Beobachtungen beim Menschen bisher nicht möglich. Die Risikoabschätzung erfolgt daher überwiegend auf der Grundlage von Ergebnissen aus Untersuchungen im höheren Dosisbereich, z. B. arbeitsmedizinischen und tierexperimentellen Untersuchungen.

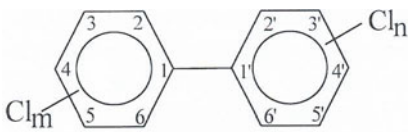


Abb. 1 ▲ **Strukturformel der polychlorierten Biphenyle $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ ($1 \leq m+n = x \leq 10$)**

Die aktuelle Datenlage mit teils widersprüchlichen Ergebnissen verschiedener Studien erlaubt derzeit keine eindeutige umweltmedizinisch-toxikologische Bewertung. Im Text wird überwiegend auf bewertungsrelevante Arbeiten hingewiesen. Auf eine vollständige Darlegung einzelner Literaturhinweise wird verzichtet, zumal wichtige Originalarbeiten in den aufgeführten Übersichtsarbeiten sorgfältig und aktuell einbezogen sind.

Umweltmedizinisch relevante Verbindungen

Wie oben dargelegt, werden aus Gründen der Praktikabilität in der Regel nur die Konzentrationen der Indikator-PCB bestimmt. In der Luft überwiegen die leichter flüchtigen niederchlorierten PCB (repräsentiert durch PCB-28, -52, -101), wohingegen in den für die langfristige Belastung des Menschen maßgeblichen Lebensmitteln tierischer Herkunft die höherchlorierten PCB (repräsentiert durch PCB-138, -153 und -180) dominieren. Die unter toxikologischen Gesichtspunkten relevanten „dioxinähnlichen" co-planaren PCB (PCB ohne ortho-Substitution, auch sog. „non-ortho-PCB", z. B. PCB-77, -126, -169) und mono-ortho-PCB (PCB mit einem Chlor in Ortho-Stellung, z. B. PCB-118, PCB-105, PCB-156, PCB-157, PCB-167) sind außer PCB-118 nur mit hohem Aufwand bestimmbar, da sie nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommen. Von toxi-

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt und Forsten Rheinland-Pfalz. Juli 1997
Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin

kologischem Interesse sind auch die Metaboliten (Hydroxy-Verbindungen und Methyl-Sulfone) der PCB. Da diese Umwandlungsprodukte nur in geringen Konzentrationen in den Geweben und Ausscheidungen des Menschen enthalten sind, gestaltet sich jedoch die analytische Erfassung dieser Verbindungen vergleichsweise schwieriger.

Verwendung

PCB werden technisch durch Chlorieren von Biphenyl hergestellt. Mit zunehmendem Chlorierungsgrad entstehen dabei wasserhelle Flüssigkeiten von dünnflüssiger bis viskoser oder fast harziger Konsistenz, die sich aus einem Gemisch einzelner PCB-Kongenere zusammensetzen. Bei diesen Synthesen bilden sich 130–140 der theoretisch möglichen 209 Kongenere zu unterschiedlichen Anteilen [3]. Einige PCB-Kongenere liegen als Enantiomerenpaare vor. Zahlreiche PCB-Kongenere werden nur für wissenschaftliche Zwecke gezielt hergestellt und stellen daher kein umweltmedizinisches Problem dar. PCB wurden erstmals 1881 synthetisiert. Sie sind chemisch und thermisch sehr stabil und wurden deshalb technisch seit 1929, hauptsächlich jedoch seit den 50er Jahren, vielfältig verwendet, z. B. als Weichmacher für Farben, Lackharze und Kunststoffe, Papierbeschichtungsmittel, Schmier-, Imprägnier- und Flammschutzmittel, Additive (Tränkmittel) in Kitten, Dichtungsmassen, Spachtelmassen, Preßspanplatten und Lötmitteln sowie als Wärmeaustauschflüssigkeit [3, 4]. Die ohnehin geringe Wasserlöslichkeit der PCB (0,0013 bis 6000 µg/l) nimmt mit zunehmendem Chlorgehalt ab. Weil sie nicht brennbar sind und hervorragende dielektrische Eigenschaften besitzen, war – und ist in einigen Ländern noch heute – ihr Einsatz als Hydraulikmittel im Bergbau, als Kühlmittel in Transformatoren und als Dielektrikum in Kondensatoren besonders verbreitet.

Die Zusammensetzung der einzelnen technischen PCB-Gemische verschiedener Produzenten (aus Deutschland, Japan, Italien, Spanien, Frankreich, den USA, der ehemaligen UdSSR und Tschechoslowakei) mit unterschiedlichen Chlorierungsgraden und dementsprechenden Handelsbezeichnungen (z. B.: Aroclor 12xx (xx=21, 32, 42, 48, 54, 60, 68) und Clophen A yy (yy=30, 40, 50, 60), wobei der Nummerncode Aufschluß über den Chlorgehalt gibt [4]) ist dank der Kapillargaschromatographie und der gezielten Synthese einzelner Kongenere seit 15–20 Jahren bekannt.

Die bislang weltweit produzierte Menge an PCB wird auf über 1 000 000 Tonnen geschätzt [3, 5]. Zunächst führte u. a. eine Empfehlung der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) in deren Mitgliedsländern zu einer Beschränkung dieser Stoffe auf „geschlossene Systeme", schließlich dürfen in Deutschland seit dem 1.1.1989 PCB, PCB-haltige Produkte und Geräte nicht mehr hergestellt, importiert, exportiert oder verkauft werden (Gefahrstoffverordnung). Seit 1983 werden in Deutschland keine PCB mehr hergestellt. Durch diese Einschränkungen und Verbote ist die PCB-Belastung der Umwelt inzwischen zurückgegangen. Es sind jedoch noch größere Mengen an PCB in geschlossenen Anlagen und Geräten, aber auch in Altlasten vorhanden.

Als unerwünschte Nebenprodukte der Pyrolyse in Anwesenheit von Chlor entstehen PCB in geringem Ausmaß in Müllverbrennungsanlagen und bei einigen chemischen Synthesen (z. B. für Phthalocyanin-Pigmente). Einträge aus natürlichen Quellen (z. B. Vulkane) sind nur wenig bekannt und vernachlässigbar. PCB-Endprodukte enthalten als Verunreinigungen herstellungsbedingt polychlorierte Dibenzofurane (PCDF), Naphthaline (PCN) und Quaterphenyle (PCQ). Beim Verbrennen von PCB entstehen vor allem polychlorierte Chlorphenole (PCP), Hydroxy-Biphenyle (PCB-OH), aber auch polychlorierte Dibenzofurane (PCDF), Benzole (PCBz), Naphthaline (PCN) und Dibenzodioxine (PCDD)[6].

Vorkommen

PCB wurden lediglich in geringer Menge unmittelbar in die Umwelt ausgebracht (z. B. in Formulierungen von Pflanzenschutzmitteln), haben sich jedoch über Jahrzehnte allmählich aufgrund ihrer Persistenz nach ihrer zunächst uneingeschränkten Anwendung in offenen und geschlossenen Systemen in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Man findet diese Stoffgruppe daher in Wasser, Boden, Luft, Sedimenten, Klärschlamm, Pflanzen und Tieren. Von größter Bedeutung sind für die Belastung des Menschen Lebensmittel tierischer Herkunft (Fische, Fleisch, Milch). Typische aus der ubiquitären Verbreitung resultierende PCB-Konzentrationen (d. h. die Summe der PCB-Kongeneren) in verschiedenen Matrizes sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

In der Nahrungskette findet eine Anreicherung der lipophilen PCB besonders in fetthaltigen Geweben statt, in denen bevorzugt Rückstände aus höher chlorierten PCB-Kongeneren gebildet werden, zumal die weniger chlorierten PCB zu einem großen Teil abgebaut, d.h. metabolisch verändert werden. Daher überwiegen in menschlichen Fettproben die höher chlorierten Verbindungen mit mehr als fünf Chloratomen mit einem Anteil von ca. 90%, wohingegen der Anteil aller mit bis zu (einschließlich) fünf Chloratomen substituierten und damit leichter flüchtigen PCB (niedrig chlorierte PCB) nur bis zu ca. 10% an der Summe aller PCB ausmacht [10]. Der Mensch nimmt über Lebensmittel tierischer Herkunft überwiegend PCB-Mischungen auf, die sich in ihren Zusammensetzungen deutlich von denen der technischen Gemische unterscheiden und sich überwiegend als persistent in der Umwelt erweisen, da bereits innerhalb der Nahrungskette für die jeweiligen PCB-Kongenere unterschiedliche Abbauraten bzw. andere Anreicherungsfaktoren zum Tragen kommen. Am ehesten findet man die unveränderten Muster der verschiedenen technischen Mischungen in Luft, Wasser, Boden und Pflanzen. Aber selbst hier verschiebt sich die Zusammensetzung – wenn auch nicht so deutlich – da die unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften (betr. Löslichkeit, Verdampfung, Adsorption, Desorption, Deposition und Photostabilität) der einzelnen PCB-Kongenere die Haltbarkeit und Verteilung in der Umwelt beeinflussen.

Aufnahme

Die tägliche PCB-Aufnahme für den Erwachsenen wurde Ende der 80er Jahre in Deutschland auf ca. 0,05 µg PCB/kg KG (KG=Körpergewicht) geschätzt [4, 11, 12]. Aktuelle Ergebnisse zeigen, daß heutzutage eine niedrigere tägliche Aufnahme von ca. 0,02 µg PCB/kg KG vorliegt [13]. Dies steht in Einklang mit den derzeitigen und seit Jahren rückläufigen PCB-Konzentrationen in den für den Menschen relevanten Lebensmitteln (siehe Tabelle 1) und der seit vielen Jahren beobachteten Abnahme der PCB-Belastung des Menschen [14, 15], die zu über 90 % auf den Verzehr tierischer Lebensmittel zurückgeführt wird. Bei Kindern ist im Vergleich zu Erwachsenen von einer auf das Körpergewicht bezogenen doppelt so hohen täglichen Aufnahme auszugehen. Der gestillte Säugling erhält dagegen über die Frauenmilch als dem Lebensmittel am Ende der Nahrungskette mit durchschnittlich ca. 3 µg PCB/kg KG eine deutlich höhere Zufuhr [15]. Luft, Wasser, Boden und Pflanzen spielen für die PCB-Aufnahme des Menschen eine vergleichsweise geringe Rolle. Bei der inhalativen Aufnahme geht man von einer 50 %tigen Resorption in der Lunge aus [5]. Gegenüber der oralen Aufnahme fallen die inhalative und dermale Aufnahme meist nicht ins Gewicht. Ca. 90% der PCB werden bei der oralen Aufnahme resorbiert, nur 10 % werden über die Fäzes und Urin ausgeschieden [16].

Tabelle 1
Abschätzung der PCB-Hintergrundkonzentrationen [3, 4, 7–9]

Luft	
Außenluft:	0,003–3 ng/m³
Raumluft:	<100 ng/m³
Wasser	
Meer	0,03–1 ng/l
Fließgewässer	5–100 ng/l
Sediment	5–500 µg/kg TM
Boden	10–200 µg/kg TM
Klärschlamm TM	100–1000 µg/kg
Lebensmittel	
Rindfleisch (Fett)	20 µg/kg
Milchfett	10 µg/kg
Schweinefleisch (Fett)	10 µg/kg
Fische	2–20 µg/kg
Pflanzen	2 µg/kg

Neugeborene haben im Vergleich zu ihren Müttern etwas niedrigere auf den Fettgehalt bezogene PCB-Konzentrationen im Körper. Der Einfluß des Stillens auf die PCB-Belastung der Kinder ist quantitativ derzeit nicht exakt zu erfassen, da den jeweiligen Studien unterschiedliche Kriterien zugrunde lagen bzw. die beeinflussenden Parameter nur teilweise ermittelt werden konnten [17–23]. Der Zeitpunkt der Probenahme, das Gewicht des Säuglings, die PCB-Konzentrationen in Frauenmilch und die Stilldauer [24] haben einen großen Einfluß. Bei nicht gestillten Säuglingen können die auf den Fettgehalt bezogenen PCB-Konzentrationen in Blut und Fettgewebe in den ersten Lebensmonaten bis auf ca. 10% der Konzentration in Frauenmilchfett deutlich abnehmen. Offensichtlich führt die Fütterung mit Säuglings- oder Kindernahrung bzw. die normale Ernährung des Kleinkindes in Verbindung mit dem überproportionalen Anwachsen des Fettdepots in den ersten Lebensmonaten zu dieser Verringerung der Konzentrationen. Säuglinge, die lange gestillt werden, können demgegenüber bis zu drei- bis viermal so hohe auf den Fettgehalt bezogene PCB-Konzentrationen wie ihre Mütter aufweisen. Nach dem Stillen sinken jedoch auch hier zunächst die PCB-Konzentrationen in den Kindern [24]. In welchem Alter der Einfluß des Stillens sich praktisch nicht mehr bemerkbar macht, ist aus den genannten Gründen nur ungenau zu ermitteln.

Expositionsabschätzungen ergeben, daß es im Alter von ca. 30 Jahren praktisch nicht mehr an den PCB-Gehalten erkennbar ist, ob man als Säugling gestillt wurde [25]. Fürst konnte diese Aussage anhand von Daten über Frauenmilch bestätigen [26]. Bei gestillten Kindern zeigt sich jedoch noch im Alter von fünf bis zehn Jahren eine ca. 20%ige Erhöhung des Medians [22] und ein gehäuftes Auftreten besonders hoher PCB-Gehalte bei den wahrscheinlich besonders lange gestillten (≥6 Monate) Kindern [21].

Die PCB-Konzentrationen steigen – abgesehen von den beschriebenen Zeitabschnitten im Kindesalter – im übrigen mit zunehmendem Alter nahezu linear deutlich an [27, 28], wie es anhand der nach Alter geschichteten Mittelwerte und Mediane für die Konzentrationen von PCB-138, -153, -180 und deren Summe in Blut in Abb. 2 gezeigt wird. Diese Werte ergeben sich aus dem umfangreichen Datensatz [29], der zur Ableitung der Referenzwerte herangezogenen wurde und im Abschnitt Referenzwerte beschrieben wird.

Toxikokinetik

Im Magen-Darm-Trakt werden ca. 90% der PCB resorbiert und über den Lymph- und Blutstrom transportiert [4, 9, 28]. Aufgrund der Lipophilie werden PCB im Menschen hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert. Auf den Fettgehalt bezogen sind die Konzentrationen in Körperfett, Haut, Blut (Vollblut, Plasma, Serum), Frauenmilch, Leber, Milz, Thymus und Knochenmark annähernd gleich. Eine Ausnahme stellt das Gehirn dar, in dem – auf den Fettgehalt bezogen – im Vergleich zum Körperfett nur ca. 10% gefunden werden [17].

PCB werden überwiegend durch hepatische Cytochrom-P-450-abhängige Monooxigenasen zu Hydroxy-PCB (Phenol) metabolisiert – zum Teil über die instabile Zwischenstufe von Epoxiden (Arenoxid) – und anschließend konjugiert, z. B. mit Glucuronsäure bzw. Glutathion. Es entstehen weiterhin Dihydroxy-PCB und deren Methylether. Die schwefelhaltigen Konjugate können nach ihrer Spaltung in Mercaptane durch Methylierung zu Thioethern und diese durch Oxidation über Methylsulfoxide schließlich in Methylsulfon-Metaboliten umgewandelt werden. Aus den reaktiven Arenoxiden können sich Protein-, RNA- und DNA-Addukte bilden [3, 9, 28].

Die Metabolisierungsrate beeinflußt die Ausscheidung über Urin und Fäzes. Sie sinkt mit zunehmendem Chlorgehalt und hängt außerdem von den Positionen der Chloratome zueinander ab. Die Halbwertszeiten beim Menschen betragen bei niedrig chlorierten PCB einige Tage und bei höher chlo-

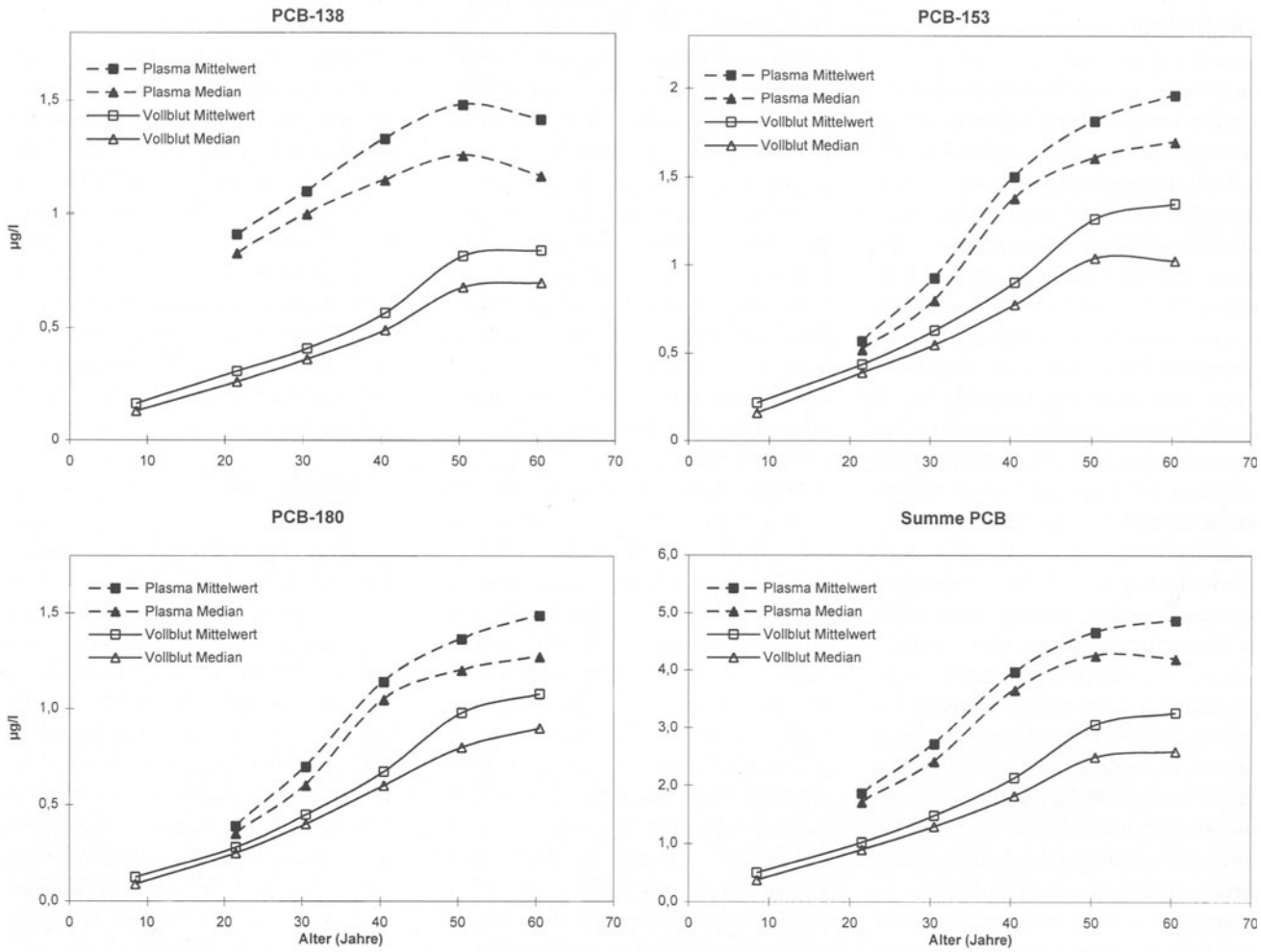


Abb. 2 ▲ **Konzentrationen (Mittelwert und Median) von PCB-138, -153, -180 und deren Summe in Abhängigkeit vom Alter**

rierten PCB einige (≤10) Jahre [30]. Bei Frauen spielt die Ausscheidung von PCB durch das Stillen eine Rolle, da sich PCB im Milchfett befinden. Innerhalb einer Laktationsperiode kann bei stillenden Müttern mit einer Reduktion der PCB-Körperlast um 10 bis 20% gerechnet werden [31, 32].

Toxikologie

Auf die Schwierigkeiten bei der gesundheitlichen Bewertung von PCB wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Gefährdungsabschätzungen erfolgen häufig auf der Grundlage von tierexperimentellen Befunden, wobei die Toxikokinetik und die Konzentrationen in den Zielorganen von Bedeutung sind. Im Unterschied zu vielen Versuchstieren (häufig: Nager) sind für einige PCB beim Menschen besonders lange Halbwertszeiten und eine nahezu lebenslange Akkumulation zu berücksichtigen.

Die human-toxikologische Bewertung von PCB wird zusätzlich dadurch erschwert, daß der Mensch nicht den im Tierversuch untersuchten technischen Gemischen ausgesetzt ist, sondern normalerweise PCB-Gemische mit anderer Zusammensetzung aufnimmt. Lediglich bei den in der Regel mengenmäßig unbedeutenden Aufnahmepfaden über Luft und Lebensmittel pflanzlichen Ursprungs sind oftmals Ähnlichkeiten mit technischen PCB-Gemischen mit niedrigem Chloranteil (z. B. Clophen A30) gegeben. Deren Kongenere werden im Menschen weniger gespeichert, also schneller abgebaut als die überwiegend höher chlorierten PCB aus der Nahrungskette. Bei den tierexperimentellen Studien wurden die möglichen Verunreinigungen der technischen PCB-Gemische mit polychlorierten Dibenzofuranen, die zu den beobachteten Wirkungen beigetragen haben können, nur in Ausnahmefällen berücksichtigt.

Toxikologische Daten über die mehr als 100 einzelnen PCB, gegenüber denen der Mensch exponiert ist, sind ebenfalls unzureichend. Weder ist ein vollständiges toxikologisches Profil für alle Kongenere praktisch erarbeitbar (Einzelsubstanzbeurteilung), noch ist die kongenerenspezifische Exposition des Menschen lückenlos bekannt. Es erschwert die Bewertung, daß je nach PCB-Kongener unterschiedliche Wirkprofile vorliegen. So ähneln – bei einer vereinfachten Betrachtungsweise – coplanare PCB dem TCDD oder Methylcholanthren als Induktoren, die stark an den Ah-Rezeptor binden, wohingegen di-ortho-PCB Induktionseigenschaften vom Phenobarbital-Typ aufweisen und

kaum an den Ah-Rezeptor binden. Mono-ortho-PCB werden als Misch-Induktoren dieser beiden Typen klassifiziert. Bei technischen PCB-Gemischen haben diejenigen mit höherem Chlorgehalt ein höheres kanzerogenes (tumorpromovierendes) Potential, das auf die in diesen Gemischen überwiegenden Kongenere vom Phenobarbital-Typ zurückgeführt wird.

Die toxischen und biochemischen Wirkungen der PCB wurden in Tierversuchen umfangreich untersucht und erstrecken sich auf ein breites Spektrum gemessener Parameter. Ein Auszug der beobachteten Veränderungen ist in Tabelle 2 zusammengestellt [3–5, 9, 28, 33–55]. Die toxische Wirksamkeit von PCB ist abhängig von der Art des verwendeten PCB-Gemisches bzw. PCB-Kongeners, der Tierart (Tierstamm), dem Alter, dem Geschlecht, der Expositions-Dauer und der Applikationsform. Untersuchungen zur subakuten und chronischen Toxizität belegen vor allem die kanzerogene Wirkung und Störungen des Verhaltens, des Immunsystems und der Reproduktion. In Fütterungsstudien an Affen wurden Veränderungen immunologischer Parameter und Verhaltensstörungen des Nachwuches im Bereich von bis zu <10 µg/(kg KG.Tag) festgestellt. Die akute Toxizität der PCB ist demgegenüber gering [28, 33, 34, 40, 44–46, 54, 56–63].

Die co-planaren PCB zeigen Eigenschaften, die denen der polychlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurane ähneln. Dies kommt in der von einigen Wissenschaftlern auch für die PCB zur Risikobewertung empfohlenen Anwendung von Dioxin-Toxizitätsäquivalentfaktoren (TEF) zum Ausdruck [50, 64, 65]. Definitionsgemäß gelten diese jedoch nur für die Ah-rezeptorvermittelten toxischen Wirkungen der einzelnen PCB-Kongenere, die mit den Wirkungen des 2,3,7,8-TCDD vergleichbar sind. Die dioxinähnlichen Wirkungen der PCB stellen jedoch nur einen Ausschnitt des viel größeren Wirkungsspektrums dar. So beschränken sich die tumorpromovierenden Eigenschaften beispielsweise nicht allein auf die sogenannten „dioxinähnlichen" PCB. Hinzu kommt, daß für neurotoxische Wirkungen der PCB vor allem nicht-dioxinähnliche PCB von Bedeutung sind. Entgegen der Annahme einer strikten Additivität der Wirkung sind bei dioxinähnlichen PCB auch antagonistische Wechselwirkungen mit TCDD und untereinander beobachtet worden. Die relative Potenz bei den einzelnen Kongeneren in den verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Experimenten streut über mehrere Zehnerpotenzen (teilweise $>10^5$). Die daraus abgeleiteten jeweiligen TEF wurden durch Mittelwertbildung abgeleitet [66]. Es ist fraglich, inwieweit mit diesem pragmatischen Ansatz die toxische Wirksamkeit realistisch ausgedrückt wird [42, 67–70]. Beispielsweise wird bei Anwendung der TEF für technische Gemische das toxische Potential überschätzt [65, 71].

In neuerer Zeit werden PCB, wie einige andere umweltrelevante Kontaminanten, als sog. „endocrine disruptors" oder „endocrine modulators" diskutiert [46, 72, 73], deren hormonähnliche Wirkung mit möglichen Änderungen bei der geschlechtlichen Entwicklung und dem Schilddrüsenhormonstatus, mit gestörter Fertilität und erhöhtem Krebsrisiko bei den Fortpflanzungsorganen in Verbindung gebracht wird. Östrogene Wirkqualitäten zeigten in Tierversuchen und in In-vitro-Experimenten verschiedene technische PCB-Gemische (Aroclor) und die meisten der untersuchten PCB-Kongeneren und PCB-Hydroxy-Metaboliten, wohingegen non-ortho-PCB (z. B. PCB–) und mono-ortho-PCB (z. B. PCB-105) als antiöstrogen anzusehen sind. Die insgesamt überwiegende östrogene Wirksamkeit von PCB (environmental estrogen) stellt vermutlich einen Nettoeffekt aus östrogenen

Tabelle 2
Toxische Wirkungen und biochemische Effekte von PCB im Tierexperiment

Parameter	Veränderung	Tierspezies
Immuntoxizität		
Antikörperproduktion	↓	Affe, Meerschweinchen
Infektanfälligkeit	↑	Ratte
Aktivität der T-Helferzellen	↓	Maus
Lymphozyten im peripheren Blut	↓	Affe, Meerschweinchen
Endokrine Effekte		
Östrogenspiegel	↓	Affe
Schilddrüsengewicht	↑	Ratte
Schilddrüsenhormonspiegel	↓	Ratte
Leber		
Gewicht	↑	Ratte, Maus, Meerschweinchen, Affe
Porphyrinspiegel	↑	Nerz, Kaninchen, Ratte
Enzyminduktion	↑	Ratte
Reproduktions-/Neurotoxizität		
Geburtsgewicht, -größe	↓	Affe, Ratte, Maus, Meerschweinchen
Verhaltensauffälligkeiten	↑	Affe, Ratte, Maus
Lernvermögen	↓	Affe
Hyperaktivität	↑	Affe
Fertilität	↓	Ratte, Affe, Maus
Totgeburten/Abortrate	↑	Affe, Kaninchen, Meerschweinchen
Gaumen-, Kiefer-, Lippenspalten	↑	Maus
Kanzerogenität		
Leber	↑	Ratte, Maus
Haut, Lunge	↑	Maus
Mamma	↓	Ratte
Verschiedenes		
Körpergewichtsabnahme (wasting syndrome)	↑	Ratte, Affe, Kaninchen, Nerz
Hyperkeratose	↑	Ratte, Affe
Blutfettspiegel	↑	Ratte

und antiöstrogenen Wirkungen der einzelnen Kongenere dar [42, 48, 58, 73–76].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß PCB in Tierversuchen eine Vielzahl von toxischen Effekten auslösen, die im Rahmen dieser Reihe von Stoffmonographien [77–80] nur summarisch wiedergegeben werden können. Der überwiegende Teil der in Tierversuchen beobachteten Effekte trat allerdings bei Dosierungen auf, die weit über der Hintergrundbelastung des Menschen liegen.

Wirkungen auf den Menschen

Untersuchungen bei höheren Expositionen

Es liegen verschiedene Untersuchungen an Personen vor, die beruflich höheren Expositionen gegenüber PCB ausgesetzt waren, z. B. an Arbeitern, die in der Elektroindustrie Umgang mit PCB-haltigen Transformatoren und Kondensatoren hatten. Nach zusammenfassender Bewertung von fast 40 Studien über berufsbedingte höhere Belastung durch PCB beim Menschen wird das Auftreten toxischer Effekte insgesamt eher als fraglich (z. B. betr. Leber-, Lungenfunktion, Neurotoxizität, Blutbild, Immun-, Herz-Kreislauf-System, endokrines System, Gastrointestinaltrakt), nur in wenigen Fällen als zu vermuten oder möglich (niedriges Geburtsgewicht, vermehrtes Auftreten verschiedener Krebsarten) und nur bei der Chlorakne als schlüssig angesehen [81, 82]. Viele der Studien weisen methodische Mängel auf und sind daher nach den heute für epidemiologische Studien geforderten Qualitätskriterien nicht eindeutig zu interpretieren. Es fällt auf, daß bei ähnlich angelegten und die Krebsmortalität betreffenden Studien differierende Ergebnisse berichtet werden [5, 28, 34, 39, 53, 54, 63, 81, 82]. Somit kann bei Anlegung strenger wissenschaftlicher Maßstäbe die Kanzerogenität der PCB beim Menschen z. Z. nicht als hinreichend bewiesen angesehen werden, jedoch liegen aufgrund ausreichend belegter kanzerogener Effekte bei Versuchstieren genügend Hinweise darauf vor, wobei eher ein promovierender (und nicht initiierender) Mechanismus zu vermuten ist.

Daher werden die PCB von der MAK-Kommission auch mit einem begründeten Verdacht auf krebserzeugendes Potential für den Menschen (III B der MAK-Liste) eingestuft [83]. Die WHO hält die Humankanzerogenität der PCB mit Einschränkungen für erwiesen. Ein Extrem der Bandbreite der Interpretationsmöglichkeiten verschiedener Befunde wird von Hayes vertreten, der unter bestimmten Voraussetzungen PCB bei höherer Exposition für kanzerogen hält, aber bei der üblicherweise vorliegenden niedrigeren Hintergrundbelastung auf antikanzerogene Wirkungen durch Hemmung der tumorpromovierenden Wirkung anderer Kanzerogene (z. B. Aflatoxin B) hinweist [84]. Anhaltspunkte für gentoxische Effekte liegen nicht vor.

Hohen PCB-Belastungen waren zeitlich und örtlich begrenzt Einwohner in Japan und Taiwan ausgesetzt, wo mit PCB kontaminiertes Reisöl verzehrt wurde (Yusho und Yu-Cheng-Krankheit). Bei diesen Massenintoxikationen wurden zunächst bei Erwachsenen Hautveränderungen (Chlorakne, Hyperkeratose), später Abweichungen im Blutbild, Störungen der Lungenfunktion und vermehrt Totgeburten festgestellt. Besonders schwerwiegende Erkrankungen oder Störungen sind von Kindern beschrieben, deren Mütter vor oder während der Schwangerschaft kontaminiertes Reisöl verzehrt hatten. Beeinträchtigungen der Kinder zeigten sich vor allem in niedrigem Geburtsgewicht und geringer Geburtsgröße, zu kleinem Kopfumfang, dunkler Pigmentierung der Haut („Colababys"), verstärkter Sekretion aus den Augen, vorzeitigem Zahnen und Anfälligkeiten für Infektionskrankheiten, einer verzögerten mentalen und psychomotorischen Entwicklung und niedrigem IQ.

Es gilt inzwischen als gesichert, daß viele der festgestellten Befunde auf die in den PCB enthaltenen polychlorierten Dibenzofurane zurückzuführen sind, von denen das besonders toxische 2,3,4,7,8-PeCDF in extrem hoher Konzentration (1,35 ppm) im Yusho-Reisöl vorlag. Berechnet als Dioxintoxizitätsäquivalente (PCDD/PCDF/PCB-TEq), die hier zu 91% auf PCDF zurückzuführen waren, wurden im Mittel während dieser Massenintoxikation insgesamt 0,62 mg pro Person aufgenommen, woraus sich eine extrem hohe mittlere tägliche Aufnahmemenge von 154 ng TEq/(kg KG×Tag) für diesen Zeitraum errechnet [63, 85].

Untersuchungen bei Hintergrundbelastungen

Umweltmedizinisch ist die Möglichkeit chronischer Wirkungen aufgrund langanhaltender Expositionen im Niedrigdosisbereich und im Bereich der Hintergrundbelastung von vorrangiger Bedeutung. In jüngster Zeit werden insbesondere Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zu Beeinträchtigungen der neuropsychologischen Entwicklung von Kindern durch die pränatale PCB-Exposition kontrovers diskutiert [34, 38, 40, 44–46, 54, 59, 73, 81, 86–89].

Michigan-Studie

In der Michigan-Studie [40, 90–96] wurden Neugeborene von Müttern mit hohem Fischkonsum untersucht. Deren PCB-Belastung wurde aus der Anzahl der Fischmahlzeiten und der Fischart geschätzt. Der so erhaltene kumulative Fischkonsum korrelierte mit den PCB-Konzentrationen im Blut der Mütter und in deren Milch, nicht jedoch mit den PCB-Konzentrationen im Nabelschnurblut, von denen zu erwarten wäre, daß sie in gleicher Weise den Fischkonsum – und damit die PCB-Belastung in utero – widerspiegeln müßten. Dieses unerwartete Ergebnis hängt wahrscheinlich mit analytischen Problemen zusammen, da sich für Nabelschnurblut nur Konzentrationen im Bereich und unter der Nachweisgrenze ergaben und unter heutigen Qualitätsanforderungen nicht mehr zu akzeptierende gepackte Säulen für die Analysen verwendet wurden. Obendrein wurde nur bei einem Teil der Kinder Nabelschnurblut entnommen.

Als wesentliche Ergebnisse der Studien ergaben sich für die Neugeborenen von Fischessern und bei höheren Nabelschnurblutkonzentrationen ein geringeres Geburtsgewicht und ein ge-

ringerer Kopfumfang. Bei Untersuchungen des motorischen und reflektorischen Verhaltens (drei von sechs Testclustern) mit dem Instrumentarium der „Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales" zeigten sich negative Korrelationen in Abhängigkeit vom Fischkonsum, jedoch nicht von den PCB-Nabelschnurblutkonzentrationen. Bei derart unsicheren Daten im Spurenbereich der Rückstandsanalytik können solche Ergebnisse nur unter Vorbehalt als Bewertungsgrundlage herangezogen werden. Leider basieren zwei neurologische Untersuchungen, und zwar mit dem Fagan-Test für visuelles Erinnern im Alter von sieben Monaten und einem Test des verbalen und numerischen Kurzzeitgedächtnisses (McCarthy Scales of children abilities) im Alter von vier Jahren, bei denen hohe PCB-Gehalte im Nabelschnurblut mit schlechteren Testergebnissen korrelieren, auf demselben Datensatz. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlichem Fischkonsum oder der PCB-Nabelschnurblutkonzentration und dem kognitiven Entwicklungszustand (Bayley Scales of Infant Development) im Alter von fünf Monaten wurde nicht gefunden.

Die Validität der Michigan-Studie wurde verschiedentlich angezweifelt [5, 34, 38, 54, 81, 86, 87, 89]. Den Autoren werden neben den schon erwähnten analytischen Problemen eine unzureichende Dokumentation, die zu kleine und nicht „gematchte" Kontrollgruppe, eine ungenaue retrospektive Expositionserhebung und je nach Studie wechselnde Expositionsparameter (Fischkonsum, PCB-Gehalte im Nabelschnurblut, maternalen Blut oder in Frauenmilch) vorgeworfen. Als möglicherweise nicht genügend berücksichtigte Confounder werden Lebensstil (Alkohol-, Tabak-Coffeinkonsum), Gesundheitszustand der Mutter und andere mit dem Fischverzehr einhergehende Belastungen (Methyl-Quecksilber, PCDD, PCDF und andere Organochlorverbindungen, z. B. DDE) diskutiert. Ein weiterer Einwand ist z. B., daß das im Vergleich zu der Kontrollgruppe niedrigere Körpergewicht der Fisch verzehrenden Mütter vor der Schwangerschaft auch ein niedrigeres Geburtsgewicht zur Folge haben konnte [87]. In einer Follow-up-Untersuchung wurde bei elfjährigen Kindern der Michigan-Kohorte bei Berücksichtigung zahlreicher Confounder ein niedrigerer Intelligenzquotient bei den Kindern mit der höchsten PCB-Exposition in utero gefunden [97].

North-Carolina-Studie

Im Rahmen der North Carolina Studie [40, 98–102] wurden Geburtsgewicht und Kopfumfang als von der maternalen PCB-Konzentration unabhängige Parameter erkannt. Bei Neugeborenen korrelierten Reflexverhalten und Muskeltonus nach den „Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales" negativ mit der transplazentaren PCB-Belastung. Dies konnte auch bei den Kindern im Alter von sechs bis 24 Monaten für den psychomotorischen, nicht aber für den mentalen Entwicklungsindex nach Bayley festgestellt werden. Die kognitive Funktion (McCarthy Scales of children abilities) der drei-, vier- und fünfjährigen Kinder aus North Carolina hatte sich unabhängig von der prä- bzw. postnatalen Exposition entwickelt. Die Ergebnisse unterscheiden sich also teilweise von denen der Michigan-Studie.

Wisconsin- und Ostsee-Studie

Im Gegensatz zur Michigan-Studie korrelierte in der Wisconsin-Studie [103] das Geburtsgewicht positiv mit dem mit der PCB-Belastung einhergehenden Fischkonsum der Mütter, wohingegen in der Ostsee-Studie [104] der gegenteilige Effekt gefunden wurde. Allerdings wird dieses letztere Ergebnis nicht auf PCB allein zurückgeführt, sondern berücksichtigt summarisch persistente Organochlorverbindungen [105]. Eine finnische Studie zeigte keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und PCB-Konzentrationen in Fauenmilch [106].

Dutch PCB and Dioxin Studie

In einer weiteren breit angelegten und noch nicht abgeschlossenen epidemiologischen Studie wurden Kinder aus Groningen und Rotterdam im Rahmen der sog. „Dutch PCB and Dioxin Studie" [107–109] zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Geburt einer neurologischen Untersuchung nach Prechtl unterzogen. Diese Methode soll dem Brazelton-Test überlegen sein. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Michigan- und North-Carolina-Studie wurde damit kein Zusammenhang zwischen der PCB-Konzentration im mütterlichen Plasma bzw. im Nabelschnurplasma und den Scores gemäß Prechtl gefunden. Der Muskeltonus der Neugeborenen nahm jedoch mit steigender aus den Konzentrationen der planaren PCB errechneter Dioxinäquivalentkonzentration ab. Entgegen den Ergebnissen der Michigan-Sudie waren bei weiteren Untersuchungen innerhalb der Dutch PCB and Dioxin Studie an Kindern im Alter von drei und sieben Monaten beim Fagan-Test (visual recognition memory) keine Zusammenhänge mit der PCB-Belastung zu erkennen.

Bei den sieben Monate alten Kindern schnitten in diesem Test die gestillten Kinder besser ab. Die Geburtsgewichte und das Wachstum bis zum dritten Lebensmonat, nicht jedoch das weitere bis zu 3,5 Jahren, waren bei relativ hoher PCB-Belastung in utero signifikant geringer. Eine weitere neurologische Nachuntersuchung im Alter von 18 Monaten ergab ebenfalls durch die PCB-Belastung einen in utero schwach negativen Effekt, der jedoch nur bei Kindern konstatiert wurde, deren Väter nicht rauchten. Im Alter von 3,5 Jahren waren diese Effekte nicht mehr nachzuweisen. Die kognitive Entwicklung war in diesem Alter jedoch bei höheren PCB-Plasma-Konzentrationen der Mutter verzögert. Dies könnte mit verringerten, allerdings innerhalb der Normalbereiche befindlichen Schilddrüsenhormonkonzentrationen im kindlichen Blutplasma bei vergleichsweise höherer PCB/PCDD/PCDF-Exposition zusammenhängen [110].

In der „Dutch PCB and Dioxin Studie" wurden als Auswirkungen von pränataler PCB/PCDD/PCDF-Exposition auf das Immunsystem der Kinder einerseits im Alter von drei Monaten Verringerungen der Monozyten- und Granulozyten-Zahlen im Blut und andererseits

im Alter von 1,5 Jahren Erhöhungen der Zahl bestimmter T-Zellen beobachtet. Der bei drei Monaten erkannte Befund stellte sich auch bei vergleichsweise höherer postnataler Belastung durch das Stillen ein. Ein Zusammenhang zwischen der PCB-Belastung und der Häufigkeit von Atemwegsinfektionen oder erhöhten Antikörper-Titern für verschiedene andere Krankheiten wurde jedoch nicht entdeckt. Alle Befunde bewegen sich innerhalb der Normalbereiche [111].

Schlußfolgerungen

Die hier skizzierten epidemiologischen Studien über Beeinträchtigungen der neuropsychologischen Entwicklung von Kindern – verursacht durch die übliche und im wesentlichen durch die Nahrung bedingte Hintergrundbelastung – zeigen insgesamt widersprüchliche Ergebnisse [73, 86]. Dies hängt neben methodischen Mängeln auch mit dem geringen Ausmaß der festgestellten Abweichungen zusammen, die innerhalb der Streubreiten der Meßergebnisse bzw. im Bereich der Normalwerte liegen und damit sowohl keine individuelle klinische Relevanz haben als auch zufällig bedingt sein können. Andererseits sind diese lediglich statistisch festgestellten Effekte (besser: Assoziationen) im Bereich der normalen Hintergrundbelastung ermittelt worden und verdienen daher besondere Aufmerksamkeit.

Da es grundsätzlich schon nicht zulässig ist, auf einer solchen Datenbasis auf Wirkungen zu schließen, ist hier gegenüber Schlußfolgerungen auf mögliche Ursachen noch mehr Zurückhaltung angebracht [67, 112]. Aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge ist trotz der Unsicherheiten eine Verringerung der PCB-Belastung des Menschen weiterhin zu fordern. Wegen der seit Jahren sinkenden Hintergrundbelastung ist zu erwarten, daß ein schlüssiger epidemiologischer Nachweis von Effekten, die die neurologische Entwicklung beeinträchtigen, zunehmend schwieriger werden wird [113]. Ob es überhaupt möglich ist, bei derart kleinen Abweichungen alle potentiell maßgeblichen Confounder ausreichend zu berücksichtigen, darf bezweifelt werden, wenn allein schon für PCB verschiedene Ansätze vorliegen (z. B.: Konzentration der PCB als 1. Summe der 6 Indikator-Kongenere, 2. Summe der non-ortho-PCB, 3. Summe der „anderen" PCB und 4./5. TEq mit/ohne PCDD/PCDF). In der Dutch PCB and Dioxin Studie wird darauf hingewiesen, daß zwischen Effekten der Dioxin- oder PCB-Belastung nicht zu unterscheiden ist [110].

Während für die pränatale Exposition subtile Hinweise einer verzögerten neurologischen Entwicklung vorliegen, scheint die postnatale, wesentlich höhere Exposition durch das Stillen für den Säugling im Vergleich zur geringeren Exposition bei Fütterung mit Säuglingsnahrung in der Tendenz nicht oder weniger nachteilig zu sein, zumal auch von positiven Effekten des Stillens berichtet wird [94, 99, 102, 107, 109].

Von einer Fortsetzung der Groningen-Rotterdam-Studie und deren Erweiterung um eine deutsche Kohorte (Düsseldorf) werden weitere wichtige Beiträge erwartet [59]. Die bisher noch nicht abschließend vorgestellten Ergebnisse der deutschen Studie [114–116] stimmen insgesamt mit denen der holländischen Studie überein. Es liegen derzeit keine Ergebnisse über östrogene bzw. antiöstrogene Wirkungen beim Menschen vor [58, 73]. Eine umfangreiche, neuere Untersuchung zeigte keine Korrelationen von PCB-Konzentrationen im Plasma und erhöhter Brustkrebsrate [117]. Es ist jedoch grundsätzlich schwierig, bei Daten im Bereich der Hintergrundbelastung abschließende Schlußfolgerungen zu ziehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß über Wirkungen von PCB auf den Menschen im Niedrigdosisbereich, dem die Bevölkerung derzeit ausgesetzt ist, keine klaren Erkenntnisse über eine gesundheitliche Gefährdung vorliegen. Es bleibt jedoch der begründete Verdacht auf ein gesundheitsgefährdendes Potential, da PCB im Tierversuch kanzerogen, immun-, neuro- und reproduktionstoxisch wirken. Diese Effekte wurden überwiegend bei Dosierungen festgestellt, die deutlich über der Hintergrundbelastung des Menschen liegen. Bestimmte Effekte im Tierversuch, die schon bei niedrigen Dosen ausgelöst werden (z. B. die Induktion von Lebermonooxigenasen), müssen jedoch nicht zwangsläufig als toxisch, sondern können auch als substanzbezogene reversible und nicht adverse Effekte angesehen werden. Wegen der hier teilweise nur summarischen Darstellung der toxischen Wirkungen der PCB auf den Menschen wird auf die bereits erwähnten und im Literaturverzeichnis aufgeführten Übersichtsartikel verwiesen.

Grenz- und Richtwerte zum Schutz des Menschen vor PCB

Die bereits 1983 vom damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) gemeinsam mit dem Umweltbundesamt (UBA) auf der Grundlage von Versuchsergebnissen zur Reproduktionstoxikologie an erwachsenen, weiblichen Rhesusaffen festgelegte annehmbare Tages-Dosis (ATD, entspricht dem tolerable daily intake, TDI) von 1 (bis maximal 3) µg PCB/(kg KG*Tag) [7] wird vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) als einem Nachfolgeinstitut des BGA nach wie vor als geeignete Grundlage für die Bewertung angesehen [66], wobei auch neuere Ergebnisse berücksichtigt wurden. Die DFG hat 1988 eine ATD von 1 µg PCB/(kg KG*Tag) empfohlen [4].

Grundsätzlich ist festzustellen, daß Grenzwertableitungen innerhalb der regulatorischen Toxikologie Konventionen sind, die auf mit Bewertungsunsicherheiten verbundenen Abschätzungsverfahren beruhen. Somit ist es nicht weiter erstaunlich, daß auch niedrigere Grenzwertempfehlungen existieren. Hierbei wurden insbesondere schon bei niedrigen Dosen festgestellte Abweichungen bei Parametern des Immunsystems von Affen [56, 57, 61, 62] zugrundegelegt. Die Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) des U.S. Department of Health & Human Services schließt aus diesen Studien auf einen MRL (minimum risk level) von 0,02 µg PCB/(kg KG*Tag) [118]. Auch die FDA hat für PCB einen TDI von 1 µg PCB/(kg KG*Tag) abgeleitet. Das Office of Drinking Water der U.S. EPA schlug eine RfD (Reference Dose, [119]) von 0,1 µg PCB/(kg KG*Tag) vor. In der Datenbank „Integrated Risk Information Ser-

vice“ [120] der U.S. EPA sind zwei weitere RfD für PCB-Gemische angegeben, und zwar 0,02 µg/(kg KG*Tag) für Aroclor 1254 und 0,07 µg/(kg KG*Tag) für Aroclor 1016. Die WHO hat bisher keinen TDI für PCB festgelegt.

Die derzeit durchschnittlich vom Erwachsenen täglich aufgenommene Menge an PCB (ca. 0,02 µg PCB/kg KG [13]) liegt deutlich unter der ATD von 1 µg PCB/kg KG. Der gestillte Säugling erhält dagegen eine deutlich höhere PCB-Zufuhr (3 µg PCB/kg KG [15]). Da er aber nur einige Monate lang ausschließlich mit Frauenmilch ernährt wird, ist die im Hinblick auf eine lebenslange Aufnahme abgeleitete ATD nicht anzuwenden [4, 32]. Inwieweit die Rückstandskonzentrationen an Organochlorpestiziden und PCB in Frauenmilch zu einer gesundheitlichen Gefährdung des gestillten Säuglings führen könnten, ist immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen gewesen. Die DFG-Kommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln hat bereits 1984 auf der Basis der damals wesentlich höheren Konzentrationen festgestellt, daß der Nutzen des Stillens für die Entwicklung des Kindes gegenüber einem möglicherweise vorhandenen und durch Rückstände an Organochlorpestiziden und PCB bedingten Risiko in den ersten vier bis sechs Monaten überwiegt [4, 32]. Die WHO [121] und die Nationale Stillkommission [122] am Robert Koch-Institut sehen in den derzeitigen PCB-Rückständen in der Frauenmilch ebenfalls kein erkennbares gesundheitliches Risiko für den gestillten Säugling.

Erfassung

Zur Erfassung der inneren PCB-Belastung im Rahmen des Human-Biomonitoring sind als Untersuchungsmaterial Blut (Vollblut, Serum, Plasma), bei Operationen anfallendes Fettgewebe und Frauenmilch geeignet. Da die PCB-Konzentrationen mit dem Fettgehalt zunehmen, ist Fettgewebe die geeignetste Matrix zur Bestimmung von PCB. Weil es jedoch nur operativ erhältlich ist und die Gewinnung von Frauenmilch sich auf einen sehr engen Personenkreis beschränkt, ist Blut – obwohl die analytisch schwierigere Matrix – wegen seiner besseren Verfügbarkeit für die PCB-Bestimmung zu bevorzugen. Von der Kommission „Human-Biomonitoring“ werden dabei die Untersuchungsmatrizes Vollblut, Plasma oder Serum als gleichermaßen geeignet angesehen. PCB-Konzentrationen in Serum und Plasma unterscheiden sich kaum [123]; es existieren jedoch wenig Daten über PCB-Konzenrationen im Serum.

Bestimmung

Präanalytische Phase

Mindestens 2 ml Vollblut (üblicherweise 5–10 ml) sollten vorzugsweise aus der Armvene entnommen werden. Der Arm ist zu diesem Zweck mit Wasser und Seife zu reinigen und nachfolgend mit Wasser gründlich zu spülen. Die sonst üblichen lösungsmittelhaltigen Tupfer sollten nicht verwendet werden. Zur Entnahme des Blutes verwendet man kontaminationsgeprüfte Einmalbestecke, die vom untersuchenden Labor zur Verfügung gestellt werden sollten. Als Antikoagulans haben sich Kalium-EDTA und Heparin bewährt. Nach der Blutentnahme ist die Probe gründlich zu schütteln, sofort danach in ein Glasgefäß umzufüllen und tiefgefroren zu verschicken. Auch hier sollte den Anweisungen des untersuchenden Labors gefolgt werden. Vor der Analyse wird die Blut-Probe nach Lagerung im Tiefkühlschrank auf Raumtemperatur gebracht und auf einem Roller-Mixer unter Drehen und Kippen vor der Aliquotierung und Probenvorbereitung homogenisiert [124].

Analytik

Die PCB werden aus dem Blut bzw. Plasma mit einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. n-Hexan) extrahiert und säulenchromatographisch (z. B. an Kieselgel) von störenden Begleitstoffen getrennt. Die erhaltenen Extrakte werden nach Konzentrierung kapillargaschromatographisch mit ECD- oder MS-Detektion gemessen. Damit lassen sich Bestimmungsgrenzen von 0,1 bis 0,01 µg/l für die einzelnen PCB-Kongenere erzielen. Eine Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l liegt allerdings in einem Bereich, der durch externe Qualitätskontrolle nicht erfaßt wird [125].

Qualitätssicherung

Die Bestimmung der PCB in Blut ist unter Einhaltung von Kriterien zur Qualitätssicherung durchzuführen [125, 126]. Es stehen dazu beispielsweise geeignete Kontrollsera der Firma Recipe (Chemicals + Instruments GmbH + Co. KG Labortechnik, Wilhelm-Riehl-Str. 11, 80687 München) mit PCB-Sollwertkonzentrationen im umweltmedizinisch relevanten Meßbereich zur Verfügung. Um eine mögliche exogene Kontamination des Blutes durch PCB kontrollieren zu können, sind „field blanks“ mitzuanalysieren. Die erfolgreiche Teilnahme an Laborvergleichsuntersuchungen für die externe Qualitätskontrolle ist erforderlich (z. B. Ringversuche des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“ [125, 127] nach TRGA 410 zur ArbStoffV).

Referenzwerte

Referenzwerte [128, 129] werden für drei PCB-Kongenere 2,2’,3,4,4’,5’-Hexachlorbiphenyl (PCB-138), 2,2’,4,4’,5,5’-Hexachlorbiphenyl (PCB-153) und 2,2’,3,4,4’,5,5’-Heptachlorbiphenyl (PCB-180) und deren Summe in den Matrizes Vollblut und Plasma festgelegt. Die Beschränkung auf diese drei höher chlorierten Kongenere, die ca. 60% des PCB-Gesamtgehalts in Humanproben repräsentieren und zu den sechs sog. Indikator-Kongeneren gehören, hat vor allem analytische Gründe. Referenzwerte für niedrig chlorierte PCB (z. B. PCB-28, -52, -101) wären prinzipiell (z. B. bei Innenraumkontaminationen) zusätzlich erwünscht. Die verbunden mit den kurzen Halbwertszeiten im Menschen gefundenen geringen Gehalte im Blut in der Nähe der Nachweisgrenzen ermöglichen zur Zeit jedoch keine Ableitung von Referenzwerten für diese Kongenere.

Eine repräsentative bevölkerungsbezogene Untersuchung entsprechend dem Umwelt-Survey [130] liegt für PCB

in Humanblut oder -serum nicht vor. Die Kommission hat trotz dieser Einschränkungen Referenzwerte für Vollblut und Plasma aus PCB-Konzentrationswerten abgeleitet, die aus mehreren Laboratorien stammen. Mit Ausnahme der Untersuchungen für die Umweltprobenbank und zweier Studien an Kindern überwiegen dabei anlaßbezogen gewonnene Proben. Der Anlaß, der im Einzelfall auch zu einer Bestimmung von PCB in Blut geführt hat, ist in der Regel nicht bekannt. Der Einfluß möglicherweise in Frage kommender Störfaktoren kann somit nicht exakt erfaßt werden. Es muß daher damit gerechnet werden, daß eine unbekannte Zahl spezifisch mit PCB belasteter Personen in den Daten miterfaßt ist.

Ausgeschlossen wurden Daten, bei denen einzelne Kongenere (PCB-138, -153, -180) nicht bestimmt wurden, die Altersangabe fehlte oder höhere Konzentrationen für die Kongenere PCB-28, -52 und -101 gefunden wurden, wobei letzteres auf mögliche Belastungen oder analytische Abweichungen zurückzuführen sein kann. Bei den für die Ermittlung der Referenzwerte verwendeten Konzentrationen ist der Anteil spezifisch belasteter Personen retrospektiv nicht zu ermitteln. Die vorgeschlagenen Referenzwerte dürften das 95. Perzentil der Hintergrundbelastung daher eher überschätzen. Diese Überschätzung dürfte aber gering sein. Unterschiede in der Analytik sind ebenfalls zu erwägen, zumal bei Laborvergleichsuntersuchungen Standardabweichungen von über 30% erhalten werden [29]. Die damit verbundenen Einschränkungen sind in der Spurenanalytik zur Zeit kaum zu verringern. Die Konzentrationen in Plasma sollten theoretisch fast doppelt so hoch wie im Vollblut sein. Dies trifft für die Referenzwerte der oberen Altersklassen zu, jedoch nicht für andere, insbesondere nicht für die Altersklasse der 18–25jährigen. Eine Erklärung dafür ist die größere Variabilität der Daten im unteren Konzentrationsbereich.

Eine altersgeschichtete Analyse der Daten zeigt, daß die PCB-Konzentrationen mit steigendem Alter zunehmen. Frauen sind im Mittel, u. a. weil eine Verringerung durch das Stillen möglich ist, etwas niedriger belastet als Männer. Diese Unterschiede sind allerdings gering. Da die PCB-Belastung insgesamt rückläufig ist, wurden für die Ableitung von Referenzwerten für Blut nur Daten aus den Jahren 1994 und 1995 herangezogen. Da oberhalb eines Alters von 65 Jahren die Datenlage besonders unbefriedigend ist, wird empfohlen, für diese Gruppe vorerst die Daten der Altersgruppe 54–65 Jahre zu verwenden.

Proben aus den neuen Bundesländern standen bei der Referenzwertfindung nicht zur Verfügung. Frauenmilch aus den alten Ländern war 1990 ca. doppelt so hoch mit PCB belastet wie die aus den neuen Ländern. Es ist wahrscheinlich, daß sich inzwischen die anfangs deutlich unterschiedlichen PCB-Belastungen der Bevölkerungen in den neuen und alten Ländern angeglichen haben. Bei einem Vergleich der Referenzwerte für PCB in Blut und Frauenmilch [131] stimmen die auf den Fettgehalt umgerechneten Konzentrationen bei Berücksichtigung der entsprechenden Altersklassen und der hierbei möglichen Genauigkeit gut überein. Eine ausführliche Beschribung der Ableitung der Referenzwerte für PCB in Blut findet sich in der Publikation von Kappos et al. [29].

HBM-Werte

Die in der Bevölkerung vorliegenden Konzentrationen der PCB-Kongeneren 138, 153 und 180 oder deren Summe im Blut können derzeit im Hinblick auf ihre gesundheitliche Bedeutung nicht bewertet werden. HBM-Werte lassen sich nur dann hinreichend zuverlässig ableiten, wenn praktisch verwertbare und abgesicherte Befunde zur Dosis-Wirkungsbeziehung einer Substanz, möglichst im Niedrigdosisbereich am Menschen, vorliegen. Bei PCB ist dies derzeit nicht der Fall: (i) Eine Extrapolation aus den Befunden bei der Yusho-Massenintoxikation ist nicht gerechtfertigt, weil die PCB dort erheblich mit polychlorierten Dibenzofuranen verunreinigt waren und die damals vorliegenden PCB-Blutspiegel nur grob geschätzt werden konnten. (ii) Die Hinweise auf neurotoxische Wirkungen von PCB auf kleine Kinder durch die pränatale Belastung (in utero) sind derzeit nicht hinreichend abgesichert und haben – wenn überhaupt – ein geringes Ausmaß, das innerhalb der Streubreiten der Meßergebnisse bzw. im Bereich der Normalwerte liegt. Die Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes sieht deshalb keine Möglichkeit, HBM-Werte [128, 129] für diese Substanzen abzuleiten.

Umweltmedizinische Relevanz

Die in der Innenraumluft in der Regel überwiegenden niedrig chlorierten PCB werden im menschlichen Organismus auch bei langjähriger Exposition kaum angereichert. Da für die niedrig chlorierten PCB im Blut bei den in der Praxis vorkommenden PCB-Innenraumluftkonzentrationen [123, 133–140] nur Gehalte im Bereich der Nachweisgrenzen bei der üblichen Routine zu erwarten sind, damit also analytische Probleme vorliegen, ist eine Erarbeitung von Referenzwerten für PCB–, –und –(als üblicherweise verwendete niedrig chlorierte Leitkongenere) zur Zeit nicht möglich.

Bei Fragen zur Sanierung PCB-belasteter Innenräume ist es in einigen Bundesländern aus rechtlichen Aspekten erforderlich, die PCB-Innenraumluftkonzentration gemäß der Richtlinie der ARGEBAU zu messen. Der Eingriffswert ist hier auf 3000 ng PCB/m^3 (Zielwert: <300 ng PCB/m^3) festgelegt, wobei sich der Gesamtgehalt an PCB nach dem Vorschlag der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) aus der Summe der sechs Leitkongeneren multipliziert mit dem Faktor 5 errechnet [133, 141–143]. In der Innenraumluft liegen zwischen einer normalen Hintergrundkontamination (Tabelle 1) und einer Kontamination durch z. B. bauseitige Verwendung PCB-haltiger Materialien deutliche und damit leicht feststellbare Unterschiede vor.

Die aus Innenraumluftexpositionen resultierende individuelle innere PCB-Belastung trägt zu der durch Human-Biomonitoring feststellbaren integralen Belastung, die im wesentlichen aus dem Verzehr von Lebensmitteln herrührt, vergleichsweise nur wenig bei. Trotz die-

Tabelle 3
Referenzwerte für PCB-138, -153, -180 und deren Summe in Humanblut (µg/l)

Alter	PCB-138		PCB-153		PCB-180		Summe PCB	
(Jahre)	V	P	V	P	V	P	V	P
7–10	0,5	–	0,5	–	0,3	–	1,3	–
18–25	0,8	0,8	1,0	1,0	0,7	0,8	2,5	3,2
26–35	1,0	1,5	1,5	1,9	1,0	1,5	3,5	5,6
36–45	1,3	2,2	2,0	2,8	1,4	2,2	4,6	7,6
46–55	1,6	3,0	2,5	3,7	1,9	2,9	5,7	10,0
56–65	1,8	3,7	3,0	4,6	2,2	3,5	6,8	12,2

V: Vollblut; P: Plasma; Summe PCB=PCB-138+ PCB-153+ PCB-180

ser Einschränkungen können Blutuntersuchungen im Hinblick auf eine gesundheitliche Bewertung der PCB-Gesamt-Exposition und für die Risikokommunikation zweckdienlich sein. Unter dem Aspekt des vorsorgenden Gesundheitsschutzes und im Hinblick auf die besonders hohe PCB-Zufuhr beim Stillen sollten Ursachen für vermeidbare Belastungen erkannt und Möglichkeiten zur Minderung der PCB-Belastung ausgeschöpft werden. Diesem Zweck dienen auch die Referenzwerte für PCB-138, -153, und -180 in Blut.

Administrative Regelungen

Seit 1974 wurden mit Hilfe von Regelungen zahlreiche Maßnahmen mit dem Ziel ergriffen, die PCB-Belastung der Umwelt und des Menschen zu verringern bzw. zu verhindern. In der Schadstoff-Höchstmengenverordnung (SHmV) sind für PCB in Lebensmitteln, die den wichtigsten Pfad zur Belastung des Menschen mit diesen Stoffen darstellen, Höchstmengen festgelegt. Bei deren Überschreiten dürfen Lebensmittel nicht in den Verkehr gebracht werden. Für Milch wird im Rahmen einer Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (VwV-SHmV) die Probenahme geregelt. PCB-Grenzwerte werden auch in der Trinkwasserverordnung (EG-Richtlinie) angegeben. Für PCB-haltige Zubereitungen und Erzeugnisse trat 1989 die PCB-Verbotsverordnung in Kraft. Diese Verordnung ist heute in das Chemikaliengesetz und in die Gefahrstoffverordnung integriert und stellt die nationale Regelung zu der EWG-Grundrichtlinie 76/769/ EWG (mit 6. Änderung 85/467/ EWG und 8. Änderung 89/677/EWG) dar. Für den Ersatz bereits auf dem Markt befindlicher PCB-haltiger Produkte wurde eine Übergangszeit von zehn Jahren eingeräumt.

Zahlreiche weitere Gesetze, Verordnungen, Verwaltungsvorschriften, EU-Richtlinien und Empfehlungen betreffen die Verbrennung, die ordnungsgemäße Sammlung und Beseitigung, das Inverkehrbringen, die Kennzeichnung, Innenraumluftkonzentrationen (Eingreifwert 3000 und Zielwert <300 ng PCB/m^3) [141–143] oder enthalten Auflagen, z. B. für Abfälle, Altöl und Papier. In Deutschland wurde 1978 die Anwendung von PCB in offenen Systemen verboten und 1983 die Produktion eingestellt. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hatte die maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen auf 0,7 mg PCB (54% Chlor) bzw. 1,1 mg PCB (42% Chlor)/m^3 festgesetzt [83].

Durch dieses Bündel von Maßnahmen ist in den letzten Jahren die Belastung des Menschen mit PCB deutlich zurückgegangen, wie dies am Beispiel der Frauenmilch gezeigt werden kann: Die PCB-Gehalte sind dort seit der ersten Hälfte der 80er Jahre bis heute um ca. 60% gesunken [15, 131]. Die emissionsbegrenzenden Maßnahmen waren dabei von größter Bedeutung.

Maßnahmen

Nach Feststellung einer erhöhten PCB-Belastung sollte zunächst der analytisch erhobene Befund bestätigt werden. Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind unbedingt zu beachten [124–127]. Ggf. ist ein zweites Labor miteinzubeziehen. Wenn sich bei einer Wiederholungsanalyse eine deutliche Überschreitung des Referenzwertes ergibt, ist der Ursache nachzugehen. Verantwortliche Belastungsquellen, soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, sind zu mindern oder zu eliminieren, da für PCB das Minimierungsgebot gilt. Dies kann nur im Rahmen einer umweltmedizinischen Beratung erfolgen.

Neben beruflicher Exposition sind als Ursachen erhöhter Belastung sehr einseitige Ernährung sowie Innenraumluftkontaminationen zu berücksichtigen, die weit über dem Eingriffswert von 3000 ng PCB/m^3 [141, 142] liegen, gekoppelt mit längerfristiger Exposition. Bei der Beurteilung von PCB-Blutwerten sind starke Gewichtsabnahmen, die mit einer Verkleinerung des Fettdepots bzw. einer Konzentrierung lipophiler Verbindungen einhergehen, einzubeziehen. Ebenso kann ein sehr geringer body mass index (BMI) zu höheren PCB-Konzentrationen im Blut führen. Bei Kindern und Jugendlichen ist zu bedenken, daß besonders langes Stillen höhere PCB-Blutspiegel verursachen kann [21].

Insgesamt sollten aufgrund der Probleme bei der Datenlage und der Analytik die Referenzwerte mit der notwendigen Vorsicht angewandt werden. Nach Beseitigung oder Minimierung von besonderen Belastungsquellen ist wegen der langen Halbwertszeiten von PCB-138, -153 und -180 nur ein langsamer Rückgang der Blutkonzentrationen dieser Kongenere zu erwarten. Therapeutische Maßnahmen zur Verminderung der intrakorporalen PCB-Belastung sind nicht bekannt.

Literatur

erhältlich bei der Redaktion

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 522–532 © Springer-Verlag 1999

Institut für Wasser-, Boden und Lufthygiene des Umweltbundesamtes,
Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes • Berlin

Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM)

Quecksilber (Hg) gehört zu den sieben bereits im Altertum bekannten Metallen. Es wurde u.a. zur Feuervergoldung, z.B. bei der Pferdequadriga von San Marco in Venedig, und als „graue Salbe" zur Behandlung der Syphilis verwendet. Vergiftungen durch Hg sind so alt wie seine Verwendung: So wurden bei Grubenarbeitern in der Hg-Gewinnung aus Zinnober und bei den Feuervergoldern typische Symptome wie Zittern und Lähmungen beschrieben. Aus der jahrhundertelangen Anwendung von Hg in der Syphilistherapie sind zusätzlich Stomatitis, Nierenschäden und Hautausschlag bekannt. Diese Symptome überdeckten dabei häufig die der behandelten Krankheit! Die Anwendung von Hg in der Medizin, in der Chemie, in technischen Geräten und in der Landwirtschaft war in den vergangenen Jahrzehnten stark rückläufig. Es liegen eine Reihe zusammenfassender Darstellungen zur Humantoxikologie von Hg vor, hauptsächlich aus dem arbeits- und umweltmedizinischen Bereich [1–11].

Umweltmedizinisch relevante Formen und Verbindungen

Hg ist ein silberweißes, wasserunlösliches Metall mit hoher Oberflächenspannung und einer Dichte von 13,6 (0°C). Es ist das einzige bei Raumtemperatur flüssige Metall. Eine mit Hg-Dampf gesättigte Atmosphäre enthält bei 20°C 14 mg Hg pro m^3, das ist das 140fache der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 0,1 mg/m^3 [12]. Hg-Dampf wird an Schwebstaub der Luft adsorbiert. Hg besitzt eine ausgeprägte Neigung, mit anderen Metallen Legierungen – flüssige, teigige oder feste Amalgame – zu bilden.

In seinen Verbindungen geht Hg bevorzugt kovalente Bindungen ein. Stabile Hg^{++}-Salze (z.B. $HgCl_2$) zeigen deshalb in wässeriger Lösung nur geringe elektrische Leitfähigkeit. Hg-Salze werden heute nicht mehr verwendet (z.B. zur Desinfektion oder zur Holzkonservierung). Daneben gibt es fettlösliche organische Hg-Verbindungen, z.B. Methyl-Hg. Anorganische Hg-Verbindungen können in der Umwelt durch ubiquitäre Mikroorganismen methyliert werden. Umweltmedizinische Relevanz besitzt Hg-Dampf aus Altlasten in Innenräumen (z.B. nicht vollständig entsorgtes Hg aus zerbrochenen Hg-Fieberthermometern) und Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen. Die Zufuhr von organisch gebundenem Hg aus Fischkonsum ist ebenfalls umweltmedizinisch relevant.

Verwendung und Vorkommen

Hg und Hg-Verbindungen werden weltweit in der Chloralkali- und Elektroindustrie, als Zusatz bei der Produktion von Farben, für die Goldextraktion und in der Medizin und Zahnmedizin verwendet. In Deutschland wurden 1993 ca. 29 t für medizinische Zwecke, 26 t für die Chloralkali-Elektrolyse, 4,9 t für Kontrollinstrumente und den Apparatebau, 3 t für Chemikalien und Reagenzien, sowie 10 t für sonstige Zwecke eingesetzt. Als Schädlingsbekämpfungsmittel und als Katalysatoren kommen Hg-Verbindungen nicht mehr zum Einsatz. Seit 1993 werden in Deutschland Farben nicht mehr mit Hg-haltigen Zusätzen versehen.

In der Medizin werden Hg-Verbindungen heute nur noch vereinzelt verwendet; Beispiele sind Merbromin in der Wunddesinfektion und Thiomersal als Konservierungsmittel in Impfstoffen, Immunglobulinpräparaten und in Nasen- und Augentropfen. In der Zahnmedizin werden Amalgamfüllungen immer mehr durch andere Werkstoffe ersetzt.

Natürliche Hg-Emissionen werden durch Vulkantätigkeit, Gesteinsverwitterung und Ausgasen von Hg aus der Erdkruste und aus den Ozeanen verursacht. Anthropogene Quellen sind das Verbrennen fossiler Brennstoffe, das Schmelzen sulfidischer Erze, die Zementproduktion, die Müllverbrennung und der frühere Einsatz von Hg-Verbindungen in der Landwirtschaft.

In Deutschland ging die Hg-Emission von 137 t (1985) über 112 t (1990) auf 31 t im Jahr 1995 zurück [13]. Die Hintergrundkonzentration in der Außenluft

liegt in Deutschland bei 2 bis 4 ng/m³. In Stadtluft steigen die Konzentrationen bis auf 10 ng/m³. Erhöhte Hg-Konzentrationen in der Außenluft (bis 20 µg/m³) wurden in der Nähe von Industrieanlagen zur Produktion Hg-haltiger Fungizide festgestellt [11].

An ***Arbeitsplätzen*** der Hg-verarbeitenden Industrie (Hg-Bergbau, Herstellung von Fieberthermometern, Chloralkali-Elektrolyse, Acetaldehydsynthese) wurden Hg-Werte bis über dem MAK-Wert von 0,1 mg/m³ gemessen. Durch Maßnahmen zur Arbeitssicherheit (z.B. Abzüge) oder durch Verwendung von Ersatzstoffen konnte dieser Belastungspfad bis heute entscheidend reduziert werden. In ***Innenräumen*** kann eine gesundheitsrelevante Hg-Exposition aufgrund unsachgemäßer Entsorgung zerbrochener Hg-haltiger Geräte und nach Anwendung Hg-haltiger Farben auftreten [14].

Die Hg-Konzentrationen im ***Boden*** betragen üblicherweise weniger als 0,2 mg/kg Trockensubstanz.

Überschreitungen des Grenzwerts für Hg im ***Trinkwasser*** von 1 µg/l sind in Deutschland äußerst selten. Anthropogen unbelastete Gewässer haben Hg-Gehalte im Bereich von 0,005 –0,02 µg/l [13].

In Reihenuntersuchungen nach 1990 wurden in der Feinkornfraktion von ***Sedimentproben*** des deutschen Wattenmeers, speziell im Bereich der Flußmündungen von Elbe und Weser, und im Rhein Hg-Werte zwischen 0,2 und 2 mg/kg gefunden [99].

In den meisten ***Nahrungsmitteln*** liegt der Hg-Gehalt unter der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg pro kg Frischgewicht. Die Werte in pflanzlichen Nahrungsmitteln sind besonders niedrig [11]. Zur Beurteilung des Hg-Gehalts von Fischen ist in Deutschland die auf EG-Recht basierende Schadstoff-Höchstmengenverordnung (SHmV) von 1988 in der Fassung der Änderungsverordnung vom 3.3.1997 anzuwenden [15]. Darin sind für Hg und Hg-Verbindungen, insgesamt berechnet als Hg, für alle Arten von Haifisch, Thunfisch, Schwertfisch, Aal, Hecht und Barsch Höchstmengen von 1 mg/kg Frischgewicht, bezogen auf die eßbaren Teile, festgelegt. Für alle anderen Fischarten gilt eine Höchstmenge von 0,5 mg/kg Frischgewicht. Die Hg-Gehalte der meisten in Deutschland vermarkteten Fische liegen unterhalb der Höchstmengen der SHmV. In Raubfischen wurden im Amazonasgebiet – verursacht durch Einsatz von Amalgam in der Goldgewinnung – Hg-Gehalte um 1 mg/kg gemessen [16].

Aufnahmemengen

Bei Verwendung von Merbromin zur ***Wunddesinfektion*** kann es zu einer toxikologisch relevanten dermalen Hg-Zufuhr kommen. Vergiftungsfälle werden immer noch nach Verwendung von Hg-haltiger Creme zur Hautaufhellung beobachtet [17]. In städtischen Gebieten werden pro Tag bis zu 0,2 µg über die ***Atemluft,*** hauptsächlich als Hg-Dampf, aufgenommen.

Aus ***Amalgamfüllungen*** werden meßbare Mengen an Hg-Dampf in die Mundhöhle emittiert [18]. Die Bestimmung der durch Amalgamfüllungen inhalativ zugeführten Hg-Menge ist stark störanfällig. Die intra-orale Hg-Konzentration wird von Zahl, Zusammensetzung [19] und Qualität der Füllungen beeinflußt, daneben ist sie von Dauer und Intensität der Kaubelastung, von den Eßgewohnheiten (sauer, heiß) und vom Verhältnis der Mund- zur Nasenatmung abhängig. Ein beträchtlicher Teil von gelöstem und/oder durch Reduktion aus Hg^{++}-Ionen entstandenem Hg-Dampf (~0,8 µg/m³) wird wieder abgeatmet [20]. Bei der Nahrungsaufnahme können Amalgampartikel abgelöst oder durch Korrosionsvorgänge Hg^{++} gebildet werden. Die Mundschleimhaut [21] und die Zahnpulpa [22] sind zusätzliche Aufnahmewege. In älteren Untersuchungen wurde die Hg-Aufnahme aus Amalgamfüllungen mit 3,8 bis 21 µg pro Tag angegeben [10]. Bei Vorliegen von ca. acht Amalgamfüllungen kann die tägliche Hg-Zufuhr heute mit 3 bis 12 µg pro Tag abgeschätzt werden [23–27]. Eine 5- bis 20fach höhere Aufnahme wurde bei Bruxismus (unbewußtes nächtliches Zähneknirschen) und intensivem Kaugummikauen – z.B. bei der Raucherentwöhnung mit nikotinhaltigem Kaugummi – festgestellt [28]. Auch beim Zähneputzen (!) werden erhöhte Hg-Emissionen beobachtet [29]. Lorscheider et al. gehen davon aus, daß bei acht Füllungen eine tägliche Abgabe von 120 µg Hg möglich sei [30]. Dazu fehlen jedoch experimentelle Befunde. Dodes führt dazu aus, daß diese Art der Darstellung irreführend ist und vermieden werden sollte („weasel words") [31].

Die täglich über ***Trinkwasser*** zugeführten Hg-Mengen liegen im Bereich bis 0,05 µg.

Über ***Nahrungsmittel*** werden durchschnittlich täglich um 3 µg Hg, hauptsächlich als Methyl-Hg, aufgenommen. An Tagen mit Verzehr von Fisch oder Fischprodukten können bedeutend höhere Mengen zugeführt werden [32]. Die in den 50er und 60er Jahren in der Minamatabucht in Japan verzehrten Fische führten zu Hg-Aufnahmen, die um Zehnerpotenzen höher waren als die in unbelasteten Gebieten. Die in den letzten Jahren bei der Goldgewinnung im Amazonasgebiet freigesetzten Hg-haltigen Abwässer können über den Verzehr kontaminierter Fische gesundheitlich relevante Aufnahmemengen verursachen [33].

Obwohl über die im umweltmedizinischen Bereich aufgenommenen Mengen an Hg stark divergierende Angaben vorliegen, ist davon auszugehen, daß die wichtigsten Aufnahmequellen regelmäßiger Konsum Hg-kontaminierter Fische und das Tragen von Amalgamfüllungen sind [34]. Die deutsche Allgemeinbevölkerung ißt jedoch wenig Fisch [32]. Andere Aufnahmepfade sind nur in Ausnahmefällen von Bedeutung.

Kinetik

Systemische Aufnahme

Nach ***oraler*** Aufnahme wird Hg nicht, Hg-Salze bis zu 10% und organisches Hg zu über 90% resorbiert. ***Inhalativ*** aufgenommener Hg-Dampf wird zu ca. 80%, organisches Hg zu über 90% resorbiert. Die ***kutane*** Resorption anorganischer Hg-Verbindungen ist in der Regel gering. Nach Anwendung von HgJ_2 oder Präzipitat in Salben und Seifen zur Hautaufhellung und nach Wundbehandlung mit Merbromin können jedoch toxisch relevante Mengen kutan resorbiert werden. Der diskutierte retro-

grade axonale Transport von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen ins Gehirn [35, 36] wurde in einer Studie mit Autopsiematerial von Amalgamträgern nicht bestätigt [37].

In älteren Untersuchungen wird die inhalativ resorbierte Menge von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen im Bereich von 3 bis 17 µg pro Tag geschätzt [10], neuere Arbeiten kommen zu einer durchschnittlich resorbierten Menge von ca. 2 bis 6 µg Hg pro Tag [23, 25].

Die täglich aus der Nahrung resorbierte Menge an (organischem) Hg liegt im Mittel bei ca. 2 µg. Nach Verzehr von Hg-kontaminiertem Fisch werden entsprechend höhere Mengen resorbiert. [9].

Verteilung, Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung

Im Blut gelöster Hg-Dampf kann die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentarschranke leicht passieren. Er wird durch Katalase in Erythrozyten, Leber und Gehirn rasch zu Hg^{++} oxidiert. Hg^{++} kann nur in geringem Maße Körperschranken passieren. Hg^{++} verteilt sich ungefähr zu gleichen Teilen in Erythrozyten und Plasma. Es bindet an Thiolgruppen der Aminosäuren, z.B. von Hämoglobin, Glutathion, oder von Enzymen. Über 50% der Hg-Körperlast sind in den Nieren an Metallothionein gebunden. Im Gehirn findet Einlagerung vor allem in die Hypophyse statt. Bei beruflicher Hg-Dampfbelastung werden zusätzlich in der Nierenrinde und Schilddrüse hohe Gehalte gemessen. Die Abnahme von Hg im Blut erfolgt zweiphasig: eine schnelle Phase mit einer Halbwertszeit von vier Tagen und eine langsame Phase, Halbwertszeit 40 Tage. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung aus dem gesamten Organismus liegt im Bereich von 60 Tagen. Mit Halbwertszeiten von mehreren Jahren ist vor allem im Gehirn zu rechnen [38].

Resorbiertes organisches Hg – hauptsächlich untersucht am Beispiel von Methyl-Hg – verteilt sich gleichmäßig im Organismus. Dieser Prozeß ist nach ca. vier Tagen abgeschlossen. Im Blut reichert sich Methyl-Hg in den Erythrozyten an. Es bindet an Thiolgruppen und wird im Organismus in wasserlöslicher Form angetroffen. Die Blut-Hirn-Schranke passiert Methyl-Hg in Form eines Komplexes mit Cystein und Glutathion. Methyl-Hg überwindet leicht die Plazentarschranke und reichert sich in fötalem Blut an. Es reagiert mit DNS und RNS und kann Veränderungen der Sekundärstruktur verursachen. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung aus dem gesamten Organismus beträgt ca. 60 Tage.

Die Eliminierung von Hg^{++} erfolgt hauptsächlich über Urin und Faezes. Die Verteilung ist dosisabhängig. Zur Ausscheidung von Hg^{++} über den Stuhl ist die Datenlage unbefriedigend. Von acht schwedischen Probanden mit jeweils mehr als 40 Amalgamoberflächen wurden pro Tag ca. zehnmal mehr Hg^{++} im Stuhl ausgeschieden als im Urin [39].

Die Eliminierung von Methyl-Hg ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, sie folgt einer Kinetik erster Ordnung. Methyl-Hg durchläuft dabei mehrfach den entero-hepatischen Kreislauf und wird im Kolon portionsweise mikrobiell demethyliert, dann nur noch zu ca. 10% rückresorbiert und der Rest als Hg^{++} im Stuhl ausgeschieden.

Wirkungen auf den Menschen

Der biochemische Wirkmechanismus anorganischer und organischer Hg-Verbindungen beruht im wesentlichen auf der Reaktion mit Thiol-(SH-) Gruppen von Proteinen und mit Phosphorsäureestern von Nukleinsäuren.

Akute Toxizität

Akute Vergiftungen nach Inhalation von ***Hg-Dampf*** am Arbeitsplatz, durch Anwendung von Hg in der Medizin, z.B. durch Einnahme von ***Sublimatpastillen***, oder nach Verschütten von ***metallischem Hg*** aus zerbrochenen Glasgeräten wurden in der Vergangenheit vielfach beschrieben. Sie sind heute selten, aber auch in der neueren Literatur gibt es Fallbeschreibungen [40, 41, 42]. Neben Metallgeschmack und Übelkeit kommt es zu entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle und in den Atemwegen, verbunden mit ausgeprägter Dyspnoe, Speichelfluß und Hämoptoe. Symptome der Zielorgane sind Asthenie, Sprach- und Bewegungsstörungen sowie Anurie und Niereninsuffizienz.

Akute Vergiftungen durch ***organisches Hg*** traten nach oraler Aufnahme von kontaminiertem Fisch (Minamata, Niigata) und nach Verzehr von irrtümlich mit gebeiztem Saatgut hergestelltem Pitabrot (Irak, 1971/72) auf. Es kommt fast ausschließlich zu Schäden im Nervensystem, hauptsächlich im ZNS. Die geschädigten Areale im Gehirn sind scharf abgegrenzt.

Neben Unwohlsein treten zunächst Parästhesien auf, gefolgt von konzentrischen Einschränkungen des Sehfeldes, von Sprach- und Hörstörungen sowie Ataxie. Schwere Vergiftungen führen zu Koma und Tod. Die dosisabhängige Latenzzeit bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen beträgt Wochen bis Monate.

Chronische Toxizität

Zielorgane und Effekte einer chronischen Vergiftung mit ***anorganischem Hg*** werden zum einen bestimmt durch die hohe Mobilität von gelöstem Hg-Dampf im Körper und zum anderen durch Reaktionen von enzymatisch gebildetem Hg^{++} mit kritischen Biomolekülen des Organismus. Die Leitsymptome sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Beobachtungen stammen überwiegend aus der Arbeitsmedizin und aus Fallbeschreibungen nach Unfällen beim Umgang mit metallischem Hg. Die Hg-Konzentrationen lagen in der Regel über dem MAK-Wert von 0,1 mg/m^3 [12].

Die Symptome der chronischen Toxizität von ***organischem Hg*** sind die gleichen wie nach akuter Vergiftung, wobei der Übergang zu schwereren Schäden fließend ist.

Beim Menschen gibt es keine ausreichenden Hinweise auf kanzerogene Wirkung von Hg und Hg-Verbindungen. In der MAK-Werteliste sind deshalb Hg und Hg-Verbindungen nicht in die Gruppe der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingeordnet. Die IARC stuft dagegen Methyl-Hg als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein [1, 12].

Tabelle 1
Symptome der chronischen Hg-Intoxikation nach Exposition mit Quecksilberdampf (charakteristische Symptome sind unterstrichen)

Zielorgan ZNS
(unspezifisch) Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Zurückgezogenheit („shyness")
Defizite im Kurzzeitgedächtnis; Gewichtsverlust
Tremor (zuerst an Fingern, Augenlidern und Lippen)
Erethismus Übererregbarkeit, Depression und unspezifisch, wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Zurückgezogenheit

Zielorgan PNS
Polyneuropathie, verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, Parästhesie

Zielorgan Mundhöhle
Gingivitis (erhöhter Speichelfluß)

Zielorgan Niere
Proteinurie; Nephropathie

Spezielle gesundheitliche Effekte

Akrodynie (Feersche Krankheit, „pink disease") ist eine – heute seltene – Hg-assoziierte Erkrankung im Kleinkindesalter [43]. Die Krankheit kann durch Hg-Dosen ausgelöst werden, die bei älteren Kindern und Erwachsenen keine adversen Symptome verursachen. In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts war Akrodynie nach Anwendung Hg-haltiger Salben und Wurmmittel recht häufig. Bei den Massenvergiftungen in Japan und im Irak mit organischem Hg wurden keine Fälle von Akrodynie beschrieben. Bei der ***Kawasaki-Krankheit*** mit teilweise Akrodynie-ähnlichen Symptomen besteht ebenfalls der Verdacht auf eine Beteiligung von Hg als Ursache [44].

Bei genetischer Disposition können bereits sehr geringe Hg-Konzentrationen zu ***immunologischen Reaktionen*** führen. Es ist grundsätzlich schwierig, für solche Effekte eine Schwellendosis anzugeben.

Primäre ***Hypersensitivität*** (Typ-I-Reaktion) gegenüber Hg-Dampf ist nicht ausreichend dokumentiert [45]. Sensibilisierung (Typ-IV-Reaktion) durch die organische Hg-Verbindung Thiomersal, z.B. in Impfstoffen, kann Kontaktdermatitis verursachen [10, 24, 46].

Tierversuche zeigten, daß geringe Mengen Hg^{++} kovalent an körpereigene Proteine gebunden werden [47, 48]. Die dadurch entstehenden Veränderungen in der Proteinstruktur werden von „Hg-spezifischen" T-Lymphozyten erkannt und führen zur Bildung von Immunkomplexen. In genetisch suszeptiblen Ratten- und Mäusestämmen werden in Gewebeproben höhere Hg-Konzentrationen gemessen. Nach Applikation von Hg-Dampf werden bei Mäusen ähnliche Effekte beobachtet [49]. Die zur Auslösung der beobachteten Effekte notwendigen Hg-Mengen liegen in einem Bereich, der auch an Arbeitsplätzen gemessen wurde.

Diese immunologischen Mechanismen können zur Entstehung von ***Glomerulonephritis*** führen. Im Tierversuch und auch beim Menschen sind in Einzelfällen solche Erkrankungen nach Hg-Exposition beschrieben worden [50, 51].

Der Antagonismus zwischen Hg und Selen ist eines der ausgeprägtesten Beispiele für Interaktionen von Metallen/Halbmetallen [52]. In Autopsiematerial Hg-belasteter Minenarbeiter konnten in Schilddrüse, Hypophyse, Nieren und Gehirn äquimolare Mengen an Hg und Selen nachgewiesen werden [53]. Dies erlaubt den Schluß, daß durch Bildung eines HgSe-Protein-Komplexes sowohl biochemische Wirkung als auch Mobilität von Hg stark verringert werden.

Umweltmedizinisch relevante Toxizität

Hg-Belastungen des Menschen werden hauptsächlich durch Amalgamfüllungen und/oder durch Konsum Hg-haltiger Fische verursacht. Nach Verzehr kontaminierter Fische wurden als erste neurologische Störungen bei Erwachsenen Parästhesie und Ataxie beschrieben. Bei niedrigen Belastungen hauptsächlich durch Amalgamfüllungen dominieren bei der Allgemeinbevölkerung in der Regel unspezifische Symptome ohne nachweisbare Dosis-Wirkungsbeziehungen. Eine schwedische Studie zeigte bei selbstbeobachteten unspezifischen Symptomen keine Unterschiede zwischen der Häufigkeit bei Frauen mit und ohne Amalgamfüllungen [54].

In einer im August 1998 publizierten Studie [55] wurden ca. 50 Zahnärzte und Zahnarzthelfer mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Bei Hg-Konzentrationen <4 µg pro Liter Nativurin – das entspricht dem Konzentrationsbereich der bei Amalgamträgern gemessen wird- wurden bereits Verhaltenseffekte festgestellt. Vergleichbare Befunde liegen in der Literatur nicht vor. Für die angewendeten Tests sind keine Normalbereiche definiert. Die gesundheitliche Relevanz der Ergebnisse kann nicht bewertet werden. Die Ergebnisse der Studie müssen bestätigt und validiert werden. Sie blieben bei der Festlegung der HBM-Werte unberücksichtigt.

Immunologische Reaktionen und Amalgamfüllungen

Weder beim Legen noch beim Entfernen von Amalgamfüllungen wurden bei gesunden Erwachsenen immunologische Reaktionen festgestellt [56]. Auch bei gesunden Schulkindern ergab die Untersuchung von Parametern des zellulären und humoralen Immunsystems keine Veränderungen durch Amalgamfüllungen [57, 58]. Dagegen ergaben sich bei 50 Patienten mit chronischen, meist therapieresistenten Beschwerden, nach Aus-

leitung von Hg durch den Komplexbildner 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS, Dimaval®) Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und immunologischen Reaktionen [59]. Bei zehn Patienten, die ihre Beschwerden auf Amalgamfüllungen zurückführten, und die deshalb bereits mehrere Ärzte konsultiert hatten, wurden nach Entfernen der Füllungen außer einer Erhöhung von p-C3d und von β-Mikroglobulin im Urin keine immunologisch relevanten Veränderungen festgestellt. Neben dem Verschwinden von Symptomen traten bei einigen Patienten auch neue Symptome auf [60].

Über die Ätiologie von ***Lichen ruber planus*** (der Mundschleimhaut) ist wenig bekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine allergische Erkrankung. Neben Amalgamfüllungen werden auch andere Ursachen diskutiert, einschließlich einer psychosomatischen Komponente [61]. Bei Patienten mit Lichen ruber planus – die meist im Epikutantest positiv auf Hg reagierten – wurde nach dem Entfernen von Amalgamfüllungen häufig das Verschwinden der Symptome beobachtet [62–65]. In einer anderen Studie wurde Gold als weitere Ursache nachgewiesen [66]. Bei Patienten mit Veränderungen der Mundschleimhaut konnte mit einem In-vitro-Immunoassay eine stimulierende Wirkung von Hg und Gold auf die Proliferation von Lymphozyten nachgewiesen werden [67]. Mit dem Lymphozytentransformationstest steht heute neben dem Epikutantest eine weitere Möglichkeit zur Abklärung verzögerter allergischer Reaktionen zur Verfügung [68].

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Hinweise darauf existieren, daß bei genetisch disponierten Personen immunologische Reaktionen durch Amalgamfüllungen ausgelöst werden können. Neben Hg kommen als Ursache auch andere Amalgambestandteile infrage. Der Anteil dieser Personen in der Gesamtbevölkerung wird zwischen 1 und 4% geschätzt. Es ist praktisch nicht möglich, in einer größtenteils aus nicht prädisponierten Personen bestehenden Population bezüglich Dosis-Wirkungsbeziehungen Empfindliche isoliert zu untersuchen [24].

Amalgamfüllungen und Infektionskrankheiten

Der Einfluß von Amalgamfüllungen auf Inzidenz und Verlauf infektiöser Krankheiten ist bisher wenig untersucht worden. In einer Studie an Mäusen wurde durch Hg^{++} die generalisierte Infektion mit Herpes simplex-Virus verschlimmert. Es waren vor allem die frühen Phasen der Infektion betroffen [69].

An Primaten wurde eine Zunahme der Zahl antibiotikaresistenter Enterobacteriaceae-Stämme nach Legen von Amalgamfüllungen gefunden [70]. Die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen der Autoren sind nicht überzeugend; die gesundheitliche Relevanz der tierexperimentellen Ergebnisse für Amalgamträger ist zweifelhaft [71].

Amalgamfüllungen und Reproduktion

Hg kann die Plazenta durchdringen und so in den fötalen Blutkreislauf gelangen. In fötalem Gewebe von Totgeburten, deren Mütter Amalgamfüllungen hatten, konnte Hg nachgewiesen werden [72]. In totgeborenen Föten mit Mißbildungen unbekannter Ätiologie wurden in Leber-, Nieren- und Plazentagewebe Hg-Gehalte im gleichen Bereich ermittelt wie bei Totgeborenen ohne Mißbildungen [73]. Bei Ehemännern mit Fertilitätsstörungen wurden in Urin und Ejakulat keine höheren Hg-Konzentrationen als bei Kontrollpersonen gefunden [74]. Bei beruflich Hg-exponierten Vätern wurden dagegen im Ejakulat erhöhte Hg-Werte ermittelt.

Neurotoxizität von Methyl-Hg aus Fischkonsum während der Schwangerschaft

Tierexperimente, vor allem aber epidemiologische Studien (Irak, Japan, Kanada, Neuseeland, Faroer Inseln, Seychellen) [9, 75–81], z.B. nach Verzehr von Pitabrot, das irrtümlich aus Hg-gebeiztem Saatgut gebacken war, oder Hg-haltigem Fisch, belegen eindeutig, daß die Zufuhr von organischen Hg-Verbindungen während der Schwangerschaft Veränderungen in der Entwicklung des fötalen Gehirns bewirken kann. Kinder reagierten fünf- bis zehnmal empfindlicher als Erwachsene. Motorische und kognitive Entwicklungsstörungen waren besonders auffällig. Erste Auffälligkeiten waren verzögertes Gehen- und Sprechenlernen. Bei vier- bis siebenjährigen Kindern belasteter Mütter wurden Hörverluste, erhöhter Muskeltonus in den Beinen, gesteigerter Sehnenreflex (nur bei Jungen) und Ataxie festgestellt. Die empfindlichsten Reaktionen wurden bei Siebenjährigen in neurophysiologischen Tests beobachtet [76].

Erfassung der internen Exposition

Belastungsparameter

Die für das Human-Biomonitoring von Hg und seinen Verbindungen geeigneten Untersuchungsmaterialien sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2
Untersuchungsmaterial für das Human-Biomonitoring von Quecksilber und seiner Verbindungen

Untersuchungsmaterial	anorganisches Quecksilber Hg(II)-Verbindungen	organisches Quecksilber (Methyl-Hg)
Vollblut	7 (Hg-Dampf)	7
Erythrozyten		7 >90%
Plasma	7 ca. 50%	
Urin	7	
Haar		7
Faeces	7	7 als Hg(II)

Die Emission von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen kann durch intraorale ***Luftmessung*** erfaßt werden. Diese Analyse ist experimentell aufwendig und wird durch mehrere Faktoren beeinflußt, und ist deshalb für die Praxis ungeeignet [20, 23, 25, 29].

Die Untersuchung von ***Vollblut*** erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem und organischem Hg bei dauerhafter Zufuhr. Da sich organisches Hg in den ***Erythrozyten*** anreichert, eignet sich dieses Kompartiment für die Bestimmung dieser Hg-Spezies, während im ***Plasma*** anorganisches Hg (selektiv) bestimmt werden kann. Für die Bestimmung von Hg in Vollblut und Plasma existiert im umweltmedizinischen Bereich eine externe Qualitätskontrolle; Referenzmaterialien stehen zur Verfügung.

Die Bestimmung von Hg im ***Urin*** eignet sich für die Erfassung von anorganischem Hg. Da die renale Hg-Exkretion mit dem Urin tageszeitliche Schwankungen aufweist [82], sollte für genaue Untersuchungen der 24-Stunden-Urin herangezogen werden. Bei der Bestimmung im Morgenurin bietet sich die Angabe des Hg-Gehaltes pro Gramm Kreatinin an.

Die Verwendung von Komplexbildnern (z.B. 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure, Natriumsalz, DMPS) erhöht zwar die Hg-Ausscheidung, verbessert aber nicht die Aussagekraft der Analyse. Zwischen der Hg-Konzentration im 24-Stunden-Urin mit und ohne Mobilisierung (DMPS oder 2,3-Dimercaptosuccinsäure, DMSA) besteht eine hochsignifikante Korrelation [83–86]. Da die Meßgenauigkeit für die Hg-Bestimmung im Nativurin ausreicht (Bestimmungsgrenze: 0,2 µg/l), ist das „analytische Vergrößerungsglas" der durch Gabe einer komplexbildnerstimulierten Hg-Ausscheidung nicht notwendig. Die Analyse von Hg im Spontanurin direkt nach Gabe des Komplexbildners ergibt hohe Werte, da es kurzfristig zu einem schnellen Anstieg der Hg-Konzentration im Urin kommt, der im Verlauf eines Tages wieder stark abnimmt [87, 88]. Dadurch kommt es bei Umrechnung auf einen Liter bzw. auf ein Gramm Kreatinin zu falsch hohen Werten. In Deutschland ist ein DMPS-Präparat im Handel, das zur Behandlung und Erkennung akuter und chronischer Metallvergiftungen mit Hg, Blei und Arsen fiktiv zugelassen ist. Dieses Arzneimittel wird im Rahmen der Nachzulassung noch abschließend bearbeitet. Auch für die Bestimmung von Hg im Urin im umweltmedizinischen Bereich (0,2 bis 10 µg/l) wird eine externe Qualitätskontrolle angeboten; Referenzmaterialien stehen zur Verfügung.

Resorbiertes organisches Hg wird in das ***Haar*** eingelagert (zur Haaranalyse in der Medizin s. [89–91]). Mit der Haaranalyse kann eine zurückliegende Hg-Exposition z.B. aus Fischkonsum erfaßt werden. In Studien mit Autopsiematerial war in Haarproben der Gesamt-Hg- und Methyl-Hg-Gehalt praktisch identisch [92, 93]. Unter relativ konstanten Expositionsbedingungen werden – verglichen mit Blut – im Haar zwischen 250- bis 350fach höhere Hg-Werte gemessen [9, 77, 92, 94, 95]. Es muß beachtet werden – wie generell bei der Haaranalyse – daß vor der Hg-Bestimmung eine exogene Kontamination möglichst vollständig eliminiert wird, ohne dabei endogenes Hg zu entfernen [9, 91, 96, 97]. Derzeit gibt es weder eine externe Qualitätskontrolle noch Referenzmaterial; Referenzwerte sind für Haare nicht festgelegt. Viele Labors bieten unseriöse Haaranalysen an.

Hg-Verbindungen werden auch über den ***Stuhl*** ausgeschieden [39]. Es existieren dazu nur wenig Daten; es gibt keine externe Qualitätskontrolle.

Die Hg-Bestimmung mit dem ***Speicheltest*** ist zur Beurteilung der Hg-Belastung aus Amalgamfüllungen ungeeignet. Die Probenahme ist nicht ausreichend zu standardisieren, die täglich individuell geschluckte Speichelmenge nicht zu bestimmen. Der Speicheltest erfaßt nicht den in die Mundhöhle emittierten Hg-Dampf. Mit dem Speichel verschluckte Amalgampartikel und Hg^{++}-Ionen werden nicht bzw. nur zu ca. 10% resorbiert. Der Speicheltest erlaubt keine toxikologisch begründete Aussage über eine Hg-Belastung aus Amalgamfüllungen, läßt aber bedingt Aussagen über die Qualität von Amalgamfüllungen zu. [98–102].

Beanspruchungsparameter

Eine nachteilige Beeinflussung der Nierenfunktion kann durch Bestimmung mehrerer Biomarker geprüft werden [103]. Als solche bieten sich im Urin an: funktionelle Marker wie nieder- und hochmolekulare Proteine, Cytotoxizitätsmarker wie tubuläre Antigene und Enzyme und biochemische Marker wie Eicosanoide [104]. Die endokrine Funktionsprüfung kann über die Bestimmung schwefel- oder selenhaltiger Enzyme erfolgen [105]. Hg-Salze können solche Enzyme durch Bildung unlöslicher Sulfide bzw. Selenide inaktivieren. Die Bestimmung dieser Biomarker wird nur von wenigen Labors angeboten. Über die umweltmedizinische Relevanz kann derzeit keine Aussage getroffen werden.

Bestimmung von Hg im Human-Biomonitoring

Präanalytische Phase

Blut

Die Blutentnahme (mindestens 2 ml) sollte vorzugsweise aus der Armvene erfolgen. Der Arm ist zu diesem Zweck mit Wasser und Seife zu reinigen und nachfolgend mit den üblichen Mitteln zu desinfizieren. Zur Blutabnahme wird Einmalbesteck verwendet, das bereits ein Antikoagulans enthält. Sogenannte K-EDTA-Monovetten (10 ml) (z.B. der Fa. Sarstedt) haben sich im Rahmen von umwelt- und arbeitsmedizinischen Überwachungsuntersuchungen als geeignet erwiesen. Nach der Blutentnahme ist die gefüllte Spritze zur Durchmischung des Blutes mit dem Antikoagulans umzuschwenken. Die Probe sollte möglichst umgehend analysiert werden; ist dies nicht möglich, so ist sie bei 4°C zu lagern bzw. entsprechend den Angaben der analysierenden Labors zu versenden. Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Blutprobe einzufrieren und bis zur Analyse bei –20°C aufzubewahren. Um eine homogene Verteilung vor der Aliquotierung und Probenaufbereitung zu erreichen, müssen die Blutproben nach dem Auftauen für mindestens

30 Minuten auf einem sog. Roll-Mixer unter Drehen und Kippen behandelt werden.

Urin

Für Urin-Untersuchungen ist nach Möglichkeit der 24-Stunden-Sammelurin zu verwenden. Da unter Praxisbedingungen die Sammlung vollständiger Tagesurinproben nicht sicher gewährleistet werden kann, und eine erhöhte Kontaminationsgefahr besteht, sollte für die Hg-Bestimmung i.d.R. eine Morgenurinprobe verwendet werden. Für die Urinsammlung werden Polyethylenflaschen mit Weithalsöffnung und Schraubverschluß (chargenweise auf Hg überprüfen!) ausgehändigt. Glasgefäße sollten nicht verwendet werden, da Adsorptionseffekte an den Wänden von Glasgefäßen auftreten können. Bei längerer Lagerung sollten die Urinproben angesäuert werden (60%ige Essigsäure („Suprapur"-Qualität); 25 ml pro 2,5 l-Urin-Sammelgefäß oder 2 ml pro 100 ml-Urinbecher).

Da die Tagesurinmenge je nach Trinkmenge und Diurese sehr variabel sein und die Hg-Konzentration im Urin entsprechend stark schwanken kann, sollte parallel zur Bestimmung der Hg-Konzentration eine Bestimmung der Kreatininkonzentration in der Urinprobe veranlaßt werden. Die Hg-Konzentrationen sind volumenbezogen (µg/l Urin) und kreatininbezogen (µg/g Kreatinin) anzugeben. Durch die Kreatininbestimmung können extrem konzentrierte (Kreatinin >2 g/l) und stark verdünnte (Kreatinin <0,5 g/l) Urinproben erkannt werden.

Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Urinproben einzufrieren und bis zur Analyse bei –20°C aufzubewahren. Ausfällungen in Urinproben, die in aufgetauten Proben häufig vorkommen, können durch leichtes Erwärmen (ca. 30°C) im Schüttelwasserbad innerhalb von 10 bis 30 Minuten i.d.R. aufgelöst werden.

Analytische Phase

Zur Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen in Blut- und Urinproben wird heute vorzugsweise die flammenlose Kaltdampf-Atomabsorptions-Spektrometrie nach Anreichung an einem Gold-Platin-Netz eingesetzt. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des sog. Standard-Additionsverfahrens, d.h. über Kalibrierung mit wässeriger Lösung. Damit lassen sich sicher Bestimmungsgrenzen von 0,2 µg/l in Blut und Urin erzielen. Die Wiederfindung im Vollblut beträgt 60 bis 80% und im Urin 80 bis 105%. Alternativ können die Emissions-Spektrometrie mit Plasmaanregung (ICP-AES), die Neutronenaktivierungsanalyse (NAA) und die Inversvoltammetrie eingesetzt werden. Mit diesen Methoden ist ein deutlich höherer Aufwand verbunden. Bei allen Analysenmethoden wird jeweils der Gesamtgehalt an Hg bestimmt.

Qualitätssicherung

Die Bestimmung von Hg in Blut und Urin ist unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung durchzuführen. Für die Qualitätskontrolle stehen Referenzmaterialien zur Verfügung: z.B. lyophilisiertes humanes Vollblut (Seronorm TE Whole Blood Level I und II der Fa. Immuno Heidelberg) und nativer Urin (Lyphochek Level 1 und 2 der Fa. Bio-Rad München). Eine externe Qualitätssicherung der Hg-Analyse in Blut und Urin im umweltmedizinischen Bereich wird u.a. von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin über das Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg regelmäßig angeboten. Um eine mögliche exogene Kontamination der Blut- und Urinproben durch Hg kontrollieren zu können, empfiehlt es sich, „field blanks" mitzuanalysieren.

Referenzwerte

Aus den Erhebungen des Umwelt-Surveys 1990/92 legt die Kommission folgende Referenzwerte für Hg fest:

Urin

Kinder (sechs- bis zwölfjährig) und Erwachsene (25 bis 69jährig) ohne Amalgamfüllungen[1]: 1,0 µg/g Kreatinin bzw. 1,4 µg/l

Vollblut

Kinder (6 bis 12jährig)[2]: 1,5 µg/l;
Erwachsene (25 bis 69jährig)[2]: 2,0 µg/l

Ableitung von Human-Biomonitoring-Werten (HBM)

Vorbemerkung

Für anorganisches Hg – hauptsächlich als Hg-Dampf inhalativ aufgenommen – und für organisches Hg – hauptsächlich als Methyl-Hg über die Nahrung aufgenommen – werden verschiedene Indikatorparameter verwendet. Dabei wurde auch die unterschiedliche Toxizität dieser Hg-Verbindungen berücksichtigt. Bei der Analyse wird jeweils der Gehalt an Gesamt-Hg bestimmt. Die Wechselwirkung von Selen und Hg im lebenden Organismus ist eindrucksvoll dokumentiert. Selen führt durch Bildung unlöslicher HgSe-Protein-Komplexe zu einer ausgeprägten biochemischen Inaktivierung von Hg [52, 53]. Da in den hier ausgewerteten Arbeiten der Selenstatus nicht gemessen wurde, konnte dieser Effekt bei der Festlegung der HBM-Werte nicht berücksichtigt werden.

Indikatorparameter

Zur Beurteilung der Belastung mit ***anorganischem Hg*** ist die Untersuchung von Urin gut geeignet. Da die Sammlung von 24-Stunden-Urin meist nicht praktikabel ist, kann die Bestimmung im Morgenurin erfolgen, allerdings sollte dann der Hg-Gehalt pro Gramm Kreatinin angegeben werden. Die Hg-Konzentration im Blut ist wegen der potentiell größeren Beeinflussung durch organisches Hg nicht als Indikator der Belastung durch anorganisches Hg geeignet.

Zur Beurteilung der Belastung mit ***organischem Hg*** wird die Untersuchung von Vollblut empfohlen. Bei Blut ist der Beitrag von anorganischem Hg zu berücksichtigen. Liegt keine berufliche Hg-Dampfexposition vor, und sind kei-

[1] Bei Amalgamfüllungen kann der Wert mehrfach höher sein (ca. vierfach, bei schlechten Füllungen auch höher

[2] Fischkonsum bis zu dreimal im Monat

ne Amalgamfüllungen vorhanden, so ist die Anwendung der für das Indikatormedium Blut festgelegten HBM-Werte ohne Einschränkung möglich; der geringe Einfluß von Amalgamfüllungen in gutem Zustand (!) ist zumindest beim HBM-II-Wert zu vernachlässigen. Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, in denen neu die Belastung mit organischem Hg – auch im umweltmedizinischen Bereich – anhand der Hg-Gehalte im Haar beurteilt wurde. Bei der Untersuchung von Haaren macht sich der Einfluß von anorganischem Hg nicht störend bemerkbar. Für Hg im Haar können derzeit keine Referenzwerte angegeben werden, da entsprechende repräsentative Untersuchungen fehlen. Eine externe Qualitätssicherung für Haaranalysen auf Hg wird zur Zeit nicht angeboten.

HBM-Werte

Urin

Bei geringer Hg-Dampfexposition, z.B. aus Amalgamfüllungen, treten bei einem kleinen Teil der Allgemeinbevölkerung allergische Reaktionen und Autoimmunreaktionen auf. Für diese Risikogruppen lassen sich keine HBM-Werte festlegen. Die in der Literatur beschriebene Antibiotikaresistenz durch Hg aus Amalgamfüllungen wird als nicht substantiell bewertet; dieser Effekt blieb bei der Festlegung der HBM-Werte unberücksichtigt. Die frühesten durch Hg verursachten gesundheitlichen Effekte wurden für die Nierenfunktionen und für das Nervensystem beschrieben. Umfangreiche Studien an Personen aus der Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor. Die bei der Ableitung der HBM-Werte verwendeten Daten stammen daher fast ausschließlich aus Untersuchungen bei beruflicher Hg-Dampfexposition mit kleinen Fallzahlen [104, 106–109]. Ein empfindlicher Indikator einer beginnenden tubulären Nierenschädigung ist die N-Acetyl-—D-glucosaminidaseaktivität (NAG) im Urin. Sie ist jedoch nicht Hg-spezifisch und kann auch durch andere Noxen oder Erkrankungen beeinflußt werden. Außerdem ist zu beachten, daß zwar bei kurzzeitiger Exposition (am Arbeitsplatz) hohe Hg-Werte im Urin auftreten können, diese Expositionen aber noch nicht zu erhöhten NAG-Werten führen. Daten aus der Literatur wurden in einer Meta-Analyse zusammengefaßt. Das Ergebnis war nicht einheitlich. Es konnte kein eindeutiger Schwellenwert abgeleitet werden, jedoch wurde ab Hg-Gehalten im Urin >35 µg/g Kreatinin ein Anstieg der NAG-Aktivität beobachtet.

In einer Studie waren weitere Nierenfunktionsparameter, wie Prostaglandine E2 und F2α, sowie Thromboxan B2 mit Hg-Werten im Urin im Bereich zwischen 5 und 50 µg/gKreatinin bei 35 untersuchten Probanden verglichen mit Kontrollen (n=49; <5 µg/g Kreatinin) erniedrigt. Aus diesen Daten läßt sich ebenfalls kein Schwellenwert ableiten [103, 104]. Ob die beobachteten Veränderungen in den untersuchten Nierenparametern als gesundheitlich relevant einzustufen sind, läßt sich nicht entscheiden.

In verschiedenen Studien mit Probandenzahlen <50 wurden Wirkungen der Exposition mit Hg-Dampf am Arbeitsplatz auf das Nervensystem untersucht (Tremor, Farbsehvermögen, computerisiertes Elektroenzephalogramm, somatosensibel evozierte Potentiale sowie die Anwendung verschiedener Verhaltenstests – Benton, Santa Ana, Wechsler). Im Bereich zwischen 5 und 50 µg/g Kreatinin konnten bei einigen Probanden Veränderungen festgestellt werden [110, 114]. Die toxikologische Bedeutung ist unklar.

Sowohl die Zahl der Exponierten, als auch die Höhe der Hg-Exposition am Arbeitsplatz haben in den vergangenen Jahren stark abgenommen. Deshalb ist wenig wahrscheinlich, daß zusätzliche Ergebnisse zur weiteren Abklärung der Wirkschwelle von Hg zu erwarten sind. In Abwägung der ausgewerteten Daten und im Hinblick darauf, daß derzeit kein exakter Wert für die Wirkschwelle angegeben werden kann, wird der HBM-II-Wert für anorganisches Hg im Urin auf 20 µg/g Kreatinin festgelegt. Im Bereich unter dem HBM-II-Wert liegen der Kommission keine zusätzlichen toxikogischen Daten vor. Nach Kenntnis der Kommission liegen derzeit keine Hinweise auf Hg-assoziierte adverse Effekte bei Hg-Gehalten <5 µg/g Kreatinin vor. Der HBM-I-Wert wird daher auf 5 µg/g Kreatinin festgelegt.

Blut

In den vorliegenden Untersuchungen zur Ableitung gesundheitlich relevanter Effekte durch organisches Hg wurde als Indikatorparameter fast ausschließlich Haar verwendet. Zur Ableitung der HBM-Werte wurden vor allem Ergebnisse der Hg-Exposition durch Fischkonsum in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt. In den untersuchten Haarproben war nach Fischkonsum der Anteil an organischem Hg >80% [92, 93]. Der sich entwickelnde Organismus reagiert auf die Exposition mit organischem Hg der werdenden Mutter fünf- bis zehnmal empfindlicher als die Mutter selbst. Ab ca. 10 ppm Hg im Haar von Frauen während der Schwangerschaft wurden bei den Kindern Entwicklungsstörungen und Verhaltensveränderungen beobachtet.

In zwei aktuellen, groß angelegten Studien auf den Faroer Inseln [76] und auf den Seychellen [79] wurde der Einfluß von organischem Hg aus Fischkonsum während der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder untersucht. In der Faroer-Studie wurden als Indikatorparameter Nabelschnurblut und Haare der Mutter verwendet, in der Seychellen-Studie nur Haare. Während mit dem Hg-Gehalt in den Haaren die Belastung während der gesamten Schwangerschaft erfaßt wird, lassen sich mit Nabelschnurblut nur die Belastung während der letzten Wochen der Schwangerschaft beurteilen. In der Faroer-Studie zeigten Kinder im Alter von ca. sieben Jahren in neuropsychologischen Tests erste Veränderungen bei Hg-Werten in den Haaren der Mütter >10 ppm. Selbst bei Hg-Konzentrationen im Nabelschnurblut im Bereich von 15 bis 50 µg/l, entsprechend Hg-Werten im Haar <10 ppm wurden im untersten Quartil noch konzentrationsabhängige Unterschiede bzgl. bestimmter kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis) gefunden. Mögliche Störvariable z.B. aus Fischkonsum (Zufuhr von ω-3-ungesät-

tigten Fettsäuren und von polychlorierten Biphenylen) wurden berücksichtigt. Aus den gefundenen Beziehungen lassen sich keine Schwellenwerte ableiten.

In der Seychellen-Studie wurden dagegen zwischen Hg-Werten im Haar der Mütter (Median 5,8 ppm) und dem Gehen- und Sprechenlernen der Kinder (Alter 19 Monate) keine Zusammenhänge gefunden. Es ist fraglich, ob diese Parameter empfindlich und genau genug erste Veränderungen anzeigen. Die Autoren stellen fest, daß es erst dann sinnvoll ist, Schlußfolgerungen zu ziehen, wenn die Kinder zusätzlich neuropsychologisch getestet werden können.

Aus den Daten der v.g. Studien läßt sich ableiten, daß adverse Effekte bei Kindern dann auftreten, wenn im Haar der Mütter Hg-Gehalte >5 mg/kg vorhanden sind. Dieser Wert kann daher als Schwellenwert angesehen werden. In mehreren Untersuchungen [9, 77, 94, 95] wurde bei Müttern ein Verhältnis von Hg im Vollblut und in den Haaren von 1:250 bis 1:350 bestimmt. Durch Umrechnung mit einem mittleren Faktor von 1:300 wird daraus ein HBM-II-Wert für Vollblut von Frauen im gebärfähigem Alter von (gerundet) 15 µg/l abgeleitet. Als HBM-I-Wert von Frauen im gebärfähigen Alter werden 5 µg/l Blut festgelegt. Zur Festlegung dieses Werts lagen der Kommission keine zusätzlichen toxikologischen Daten vor. Es liegen derzeit keine Hinweise vor, daß unterhalb dieser Konzentration Hg-assoziierte adverse Effekte auftreten. Die HBM-Werte sollten aus Gründen der Praktikabilität auch für die (weniger empfindlich reagierende) Gesamtbevölkerung angewendet werden.

Umweltmedizinische Relevanz

Aus den zur Verfügung stehenden Daten kann geschlossen werden, daß die durch Tragen von Amalgamfüllungen verursachte Hg-Belastung in der Allgemeinbevölkerung keine gesundheitlich relevanten Beeinträchtigungen verursacht. Der festgelegte HBM-I-Wert von 5 µg/g Kreatinin für anorganisches Hg im Urin wird von Amalgamträgern in aller Regel deutlich unterschritten. Bei einem kleinen Personenkreis kann es jedoch durch Amalgamfüllungen zu allergischen Reaktionen kommen. Die festgelegten HBM-Werte können in diesen Fällen nicht angewendet werden.

Die durch regelmäßigen Verzehr Hg-kontaminierter Fische verursachte Belastung mit organischem Hg kann bei Erwachsenen zu Funktionsstörungen des Nervensystems führen. Dabei weist der sich entwickelnde Organismus eine fünf- bis zehnmal höhere Empfindlichkeit auf als der Erwachsene. Deshalb sind für Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Aufnahme von organischem Hg mit der Nahrung besonders strenge Maßstäbe anzulegen. Empfehlung: Bei Frauen im gebärfähigem Alter mit regelmäßigem Fischkonsum sollte die Hg-Konzentration im Blut überprüft werden. Je nach Herkunft der Fische bestehen große Unterschiede in den gemessenen Hg-Gehalten. Überschreitungen der Höchstmenge von 1 mg/kg Frischgewicht für Fische, Fischwaren und Fischkonserven werden auch in Deutschland immer noch festgestellt. Die festgelegten HBM-II-Werte für Hg im Blut bei Frauen im gebärfähigen Alter können in Deutschland bei regelmäßigem Konsum Hg-kontaminierter Fische erreicht werden.

Maßnahmen

Bei einem positiven Hg-Befund im Urin und dem Auftreten allergischer Reaktionen sollte ein Allergietest durchgeführt werden. Beim Vorliegen einer beruflichen Hg-Dampfexposition ist der BAT-Wert für Hg in Blut und Urin zur Beurteilung heranzuziehen.

Am HBM-I-Wert ausgerichtete Maßnahmen

Der HBM-I-Wert ist als „Prüfwert" konzipiert. Im Bereich zwischen dem HBM-I- und dem HBM-II-Wert sind folgende Maßnahmen zu empfehlen:

- Zur Absicherung des Befundes Wiederholung der Urin-/Blutuntersuchung auf Hg.

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und Ausschaltung von Belastungsquellen, soweit dies unter vertretbarem Aufwand möglich ist. Als relevante Belastungsquellen sind bei erhöhten Urinwerten (hauptsächlich verursacht durch anorganische Hg-Verbindungen) in Betracht zu ziehen: Amalgamfüllungen, Altlast von metallischem Hg im Wohnbereich, Exposition am Arbeitsplatz, Arzneimittelexposition. Beim Vorhandensein von Amalgamfüllungen sollte von einem Zahnarzt die Qualität der Füllungen überprüft und ggf. eine Sanierung vorgenommen werden. Eine Altlast im Wohnbereich kann durch die Untersuchung von passiv abgelagertem Staub auf Hg nachgewiesen werden. Bei einem positiven Befund ist der Wohnbereich zu überprüfen. Sichtbare Hg-Kügelchen sind in ein gut verschraubbares Plastikgefäß zu überführen. Anschließend wird die kontaminierte Fläche zusätzlich mit einem Granulat (Mercurisorb® oder Hydrargex®) behandelt. Als relevante Belastungsquellen sind bei erhöhten Blutwerten (hauptsächlich zur Beurteilung organischer Hg-Verbindungen) in Betracht zu ziehen: Hg-haltiger Fisch, insbesondere Meeresfisch, Hg-haltige Medikamente (im Handel sind noch Merbromin und Thiomersal). Bei häufigem Verzehr von Fischen gleicher Art und Herkunft ist – wenn möglich – die Bestimmung des Hg-Gehaltes der Fische zu veranlassen. In jedem Fall ist eine Reduzierung des Fischkonsums angezeigt. Bei Verwendung von Hg-haltigen Medikamenten sollte auf Hg-freie Produkte umgestiegen werden.
- Wiederholungsuntersuchungen nach einem längeren Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse)

Am HBM-II-Wert ausgerichtete Maßnahmen

Der HBM-II-Wert ist als „Interventionswert" konzipiert. Eine Überschreitung des HBM-II-Wertes im Urin (hauptsächlich verursacht durch anorganische Hg-Verbindungen) durch Amalgamfüllungen kann nur bei Bruxismus und bei intensivem und langzeitigem Kaugummikauen auftreten. Bei Bruxismus sollten

Kurzübersicht

Untersuchungsmedium	Substanz	Probenmaterial	Bestimmungsgrenze	Methode
Urin[3]	Quecksilber[3]	10 ml Urin angesäuert (24-h-Urin oder Morgenurin)	0,2 µg/l	AAS flammenlos nach Amalgamierung
Vollblut[4]	Quecksilber[4]	2 ml EDTA-Blut	0,2 µg/l	dito

Personengruppen für Referenzwerte	Untersuchungsmedium	Referenzwerte
Kinder (6–12 Jahre) und Erwachsene (25–69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen	Urin[3]	1,0 µg/g Kreatinin* entspricht 1,4 µg/l*
*mit Amalgamfüllungen kann der Wert mehrfach höher sein (ca. vierfach, bei schlechten Füllungen auch höher)		
Kinder (6–12 Jahre) mit einem Fischkonsum bis zu dreimal im Monat	Vollblut[4]	1,5 µg/l
Erwachsene (25–69 Jahre) mit einem Fischkonsum bis zu 3mal im Monat	Vollblut[4]	2,0 µg/l

Personengruppen für HBM-Werte	Untersuchungsmedium	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Kinder und Erwachsene	Urin[3]	5 µg/g Kreatinin entspricht 7 µg/l	20 µg/g Kreatinin entspricht 25 µg/l
Kinder und Erwachsene*	Vollblut[4]	5 µg/l	15 µg/l
*abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anwendung wird auch auf die anderen Gruppen empfohlen			

Quellen	Aufnahme	Chronische Wirkungen
Lebensmittel, vor allem Fisch (organisches Quecksilber)	orale Resorption ca. 100%	Nervensystem
Raumluft: z.B. zerbrochene Fieberthermometer	inhalative Resorption	Nervensystem
Mundhöhle: Amalgamfüllungen (anorganisches Quecksilber)	ca. 80%	Niere Allergien (selten)

Maßnahmen zur Expositionsminderung

Reduktion des Verzehrs von quecksilberkontaminiertem Fisch; bei Verwendung von Hg-haltigen Medikamenten: Wechsel auf Hg-freie Produkte. Bei gleichwertigem Ersatz: Austausch von Amalgamfüllungen (speziell von schadhaften); auf ausreichende Selenversorgung achten; ggf. Sanierung einer Altlast im Wohnbereich, Überprüfung möglicher Belastungen am Arbeitsplatz.

[3] *Die Bestimmung von Hg im Urin erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem Hg*

[4] *Die Bestimmung von Hg im Blut erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem und organischem Hg*

die Amalgamfüllungen durch anderes Material ersetzt werden. Beim Vorliegen einer Altlast von Hg sollte der entsprechende Raum gemieden werden, bis nach der Sanierung durch Hg-Bestimmung im Hausstaub sichergestellt ist, daß die Emissionsquelle beseitigt wurde. Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes im Blut (hauptsächlich zur Beurteilung organischer Hg-Verbindungen) sind zur Verringerung oder Ausschaltung der Belastung unverzüglich die im vorherigen Abschnitt aufgeführten Maßnahmen zu ergreifen.

Im einzelnen wird bei Überschreitung des HBM-II-Wertes folgendes Vorgehen empfohlen:

- Wiederholung der Urin- oder Blutuntersuchung auf Hg zur Absicherung der Befunde.

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und die Ausschaltung der Belastungsquellen muß mit Nachdruck erfolgen
- Kontrolluntersuchungen auf Hg nach längerem Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse

Bei Feststellung von Hg-Belastungen ist die Bestimmung des Hg-Antidots Selen im Serum sinnvoll. Wird dabei ein subnormaler Selenstatus gefunden, z.B. eine Selenkonzentration im Serum von <50 µg/l, so ist zu empfehlen, diesen durch Gabe von Selenpräparaten (Natriumselenit, Selenomethionin, Selenhefe) zu beheben. Für weitere Informationen siehe Stellungnahme der Kommission zu Selen (in Vorbereitung).

Chelatbildner

Die Gabe von Chelatbildnern sollte unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen nur nach akuter Intoxikation mit ausgeprägter klinischer Symptomatik und bei Werten weit oberhalb des HBM-II-Wertes erwogen werden. Auch bei beruflich Exponierten mit Hg-Werten im Urin im Bereich des BAT-Wertes von 100 µg/l wird in aller Regel keine Chelattherapie durchgeführt. Nach den hier vorliegenden Erkenntnissen sieht die Kommission keine Indikation für die Anwendung von Chelatbildnern im umweltmedizinischen Bereich, z.B. auch nicht nach der Entfernung von Amalgamfüllungen. Weder die Wirksamkeit noch die Harmlosigkeit dieser Substanzen ist in der Umweltmedizin ausreichend belegt. Dies gilt insbesondere auch für den Einsatz von Chelatbildnern als Diagnostikum (Mobilisationstest). DMPS ist in Deutschland als fiktiv zugelassenes Arzneimittel auch zur Erkennung von Metallvergiftungen im Handel. Für weitere Informationen sei auf die Stellungnahme der Kommission zu „Einsatz von

Chelatbildnern in der Umweltmedizin?" (in Vorbereitung) verwiesen.

Vergleich mit anderen Werten

- BAT-Werte für Hg der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe:
  - metallisches Hg und anorg. Hg-Verbindungen im Blut 25 µg/l und im Urin 100 µg/l
  - org. Hg-Verbindungen im Blut 100 µg/l [12]
- Biological Exposure Indices (BEIs) für Hg der American Conference of Governmental Industrial Hygienists [115]:
  - gesamtes anorganisches Hg im Urin 35 µg/g Kreatinin (vor Arbeitsbeginn)
  - gesamtes anorganisches Hg im Blut 15 µg/l (Arbeitsende und Ende der Arbeitswoche)
- Provisional tolerable weekly intake (PTWI für Hg der Expertenkommission der FAO/WHO):
  - gesamtes Hg 5 µg/kg Körpergewicht
  - davon Methyl-Hg 3,3 µg/kg Körpergewicht[5] [116]
- Reference dose (RfD) der US-Environmental Protection Agency (EPA) [7]
  - Methyl-Hg 0,1 µg/kg Körpergewicht und Tag (vgl. WHO-Wert pro Tag 0,47 µg/kg Körpergewicht!)

Beachte: Die von verschiedenen Institutionen und Untersuchungslabors angegebenen Werte für die Beurteilung von Hg im Speichel, in Haaren und im Urin nach Mobilisation mit DMPS sind nicht toxikologisch abgeleitet.

Literatur

erhältlich bei der Redaktion

[5] Bei Ausschöpfen des PTWI-Wertes sind Hg-Gehalte im Haar von 5 bis 6 mg/kg zu erwarten [117]

H. Stamadiadis-Smidt, H. zur Hausen (Hrsg)
C. Eberhard-Metzger, I. Glomp, B. Hobom
Das Genom-Puzzle –
Forscher auf der Spur der Erbanlagen

Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1998. 284 S., (ISBN 3–540–64326–5), geb., DM 39,80

Es ist sehr zu begrüßen, daß der Vorsitzende des Stiftungsvorstandes für das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen, und die Leiterin des dortigen Bereichs Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, M. A. Hilke Stamadiadis-Smidt, das vorliegende Buch herausgebracht haben. Aufgrund der überwiegenden Beitragsgestaltung durch drei sachkundige Biologinnen, die als Wissenschaftsjournalisten über zum Teil jahrelange Medienerfahrungen verfügen, ist es gelungen, eine aktuelle, allgemein verständliche Monographie zu schaffen, die vor allem dem interessierten Laien, aber auch dem Studierenden, dem nicht genetisch tätigen Arzt und anderen mit der Thematik befaßten Personen das an sich nicht ganz einfache Gebiet der Genetik und Genomfoschung näherzubringen vermag.

In 18 Kapiteln sind alle auf diesem Fachgebiet angesiedelten relevanten Themen behandelt worden, die für das Verständnis von Theorie und Praxis genetischer Arbeit notwendig sind. Dabei reicht die Skala von den genetischen Strukturen und ihren Funktionen, von den Zielen und Verfahren des Internationalen Humangenomprojektes über die angewandte Genomforschung bis hin zu dem Handwerkszeug der modernen Molekularbiologie. Hier sind die methodischen Prinzipien der Genkartierung, der Koppelungs- und Sequenzanalysen, der Hybridisierungs- und Bandingtechniken ebenso erläutert wie die der Polymerase-Kettentreaktion PCR, die für die Vervielfältigung einzelner DNS-Bruchstücke und für die Genomanalyse höchste Bedeutung erlangt hat, und schließlich die neuerdings entwickelten Genchips. Breiten Raum nehmen auch einige der klassischen monogenetischen Krankheiten des Menschen sowie die nicht direkt erblichen, jedoch genetisch mitbedingten Volkskrankheiten wie Krebserkrankungen und Diabetes mellitus mit ihrem Ursachengefüge ein, sowie die Möglichkeiten der Gentherapie. Bei der Schilderung des Entstehungsmechanismus von bösartigen Erkrankungen ist das Wechselspiel zwischen Mutatorgenen, Onkogenen, Tumorsuppressorgenen und Umweltfaktoren mit einfachen Worten verständlich gemacht worden.

Demgegenüber wird im Kapitel „Angewandte Genomforschung" über den Einsatz moderner gentechnologischer Verfahren berichtet. Zum einen wird der Einsatz in der Rechtsmedizin in Form des „genetischen Fingerabdruckes" für die Verbrechensaufklärung zum anderen die Produktion gentechnisch hergestellter Arzneimittel wie Insulin, Blutgerinnungsfaktoren für die Behandlung der angeborenen Bluterkrankheit und rekombinante Zytokine, die heute ihren Platz in der Krebstherapie gefunden haben, besprochen. Schließlich werden wichtige Aspekte der Verhaltensgenetik (z.B. Intelligenz, Schizophrenie, Alkoholismus, Kriminalität, Homosexualität) sowie zur molekularen Archäologie (Verwandtschaft mit ausgestorbenen Tieren, Urmutter der Menschheit in Afrika) diskutiert.

Bei der Besprechung der Methoden der Gendiagnostik in der Medizin und der der Genomforschung wurden die problematischen Themen über eine ungezügelte Gendiagnostik, über Geschäfte mit dem menschlichen Genom einschließlich Patentierung von Genen nicht ausgespart, ebenso nicht solche über den potentiellen Mißbrauch genetischer Informationen durch Arbeitgeber und Versicherungsträger. Gerade die sachkundige Bewertung rechtlicher Fragen der modernen Gentechnik ist dazu angetan, Verunsicherungen in der Öffentlichkeit abbauen zu helfen. Die sehr interessant gestalteten Kapitel, die stets die historischen Entwicklungen auf dem speziellen Fachgebiet und die Verdienste engagierter und namhafter Fachwissenschaftler reflektieren, klingen aus mit Hinweisen auf gentechnische Erfolge bei der Aufklärung rätselhafter Schicksale, z.B. des Eismenschen aus Tirol, der Zarenfamilie der Romanows und des Kaspar Hauser, sowie mit einem Blick in die Zukunft der Gentechnologie und auf die Philosophie des Genom-"Puzzles".

Ein gut zusammengestelltes Glossar und ein kurzes Literaturverzeichnis einschließlich Mitteilung über fachspezifische Websites im Internet erhöhen den Informationswert dieses „Mehr-Frauen-Werkes".

Die äußere Aufmachung des preiswerten Buches ist gelungen, sein fachlicher Inhalt durchaus korrekt und die Darstellungsweise der Autoren verständlich und keinesfalls überfordernd. Man kann diese Aufklärungsschrift dem gentechnisch interessierten Bürger nur dringend empfehlen und ihr eine weite Verbreitung in der Bevölkerung wünschen, auch um falschen Vorstellungen und ungerechtfertigten Ressentiments entgegenzutreten. Der Rezensent, der als Arzt in der Gentechnologie tätig ist, fühlte sich beim Lesen des Büchleins zu keiner Zeit gelangweilt; er hat sogar noch einiges dazugelernt.

D. Arndt (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 533–539 © Springer-Verlag 1999

Institut für Wasser-, Boden und Lufthygiene des Umweltbundesamtes,
Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes • Berlin

Referenzwerte für HCB, β-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch

Stillen ist die natürliche und beste Form der Ernährung des Säuglings, da Frauenmilch in den ersten Lebensmonaten ein besonders hohes Maß an Sicherheit für seine ungestörte Entwicklung bietet. Muttermilch ist nicht nur in Gehalt und Verfügbarkeit der Nährstoffe dem Stoffwechsel und dem jeweiligen Bedarf des Säuglings optimal angepaßt, sondern sie enthält auch viele Stoffe zur Förderung des Wachstums, der Reifung und zur Abwehr von Infektionen. So vermindert ausschließliches Stillen in den ersten drei Lebensmonaten das Risiko für gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der oberen Luftwege und plötzlichen Kindstod. Duch das Stillen wird die Zufuhr von Fremdeiweiß und damit die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung allergischer Reaktionen reduziert [1]. Muttermilch beeinflußt nach neueren Erkenntnissen die Immunantwort des Kindes auch im späteren Leben positiv [2]. Mütter, die gestillt haben, haben darüber hinaus ein geringeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Nicht zuletzt fördert das Stillen auch eine enge Mutter-Kind-Beziehung [1].

Rückstände in der Frauenmilch

Die Frage der Rückstände in Frauenmilch hat in der Vergangenheit immer wieder zu Verunsicherungen bei den Müttern geführt, da Rückstände beim Stillen an den Säugling weitergegeben werden. Um möglicherweise mit dem Stillen verbundene Risiken besser abschätzen zu können, werden in der Bundesrepublik Deutschland seit vielen Jahren Frauenmilchproben auf lipophile und persistente Rückstände untersucht.

Zu den untersuchten Verbindungen gehören die Organochlorpestizide, die polychlorierten Biphenyle (PCB) und die polychlorierten Dibenzodioxine und -furane. Sie akkumulieren über die Nahrungskette Pflanze – Tier – tierische Lebensmittel im menschlichen Fettgewebe. Obwohl Produktion und Verwendung der meisten Organochlorpestizide und der PCB in der Bundesrepublik Deutschland schon seit langem verboten sind (z.B. DDT seit 1972, HCB seit 1977, PCB seit 1989) und Dioxine nie als technisches Zielprodukt hergestellt wurden, sind sie noch heute in Frauenmilch nachweisbar. In jüngerer Zeit wurden auch synthetische Duftstoffe aus Waschmitteln und Kosmetika, wie die lipophilen Nitromoschus- und die polycyclischen Moschusverbindungen, in Frauenmilch identifiziert. Im Gegensatz zu den persistenten Organochlorverbindungen werden diese Duftstoffe im wesentlichen über die Haut aufgenommen. Frauenmilch als fettreiche Körperflüssigkeit kann als ein Bioindikator für die Kontamination des menschlichen Organismus mit lipophilen und persistenten Verbindungen angesehen werden.

Aufgrund der seit langem bestehenden Anwendungs- bzw. Produktionsverbote für Organochlorpestizide und PCB sind in Frauenmilchproben aus der Bundesrepublik Deutschland deutlich fallende Gehalte feststellbar. So liegen die Rückstandskonzentrationen von Dieldrin, cis-Heptachlorepoxid (cis-HEPO) und α-Hexachlorcyclohexan (α-HCH) heute bereits im Bereich bzw. unterhalb der Bestimmungsgrenze, die von verschiedenen Untersuchungsämtern mit 0,01 bis 0,001 mg/kg Fett angegeben wird [3]. Ebenfalls im Bereich bzw. unterhalb der analytischen Bestimmungsgrenze liegen die Gehalte an Toxaphen, die in einigen Frauenmilchproben deutscher Herkunft gemessen wurden [4]. Dagegen sind z.B. β-HCH, HCB, p,p'-DDT und p,p'-DDE (letztere zusammengefaßt zu Gesamt-DDT) sowie die PCB-Kongeneren 138, 153 und 180 in Frauenmilch gut meßbar [3]. Für diese zuletzt genannten Organochlorverbindungen werden hier Referenzwerte abgeleitet.

Einflußgrößen auf die Rückstandsgehalte

Auf die wesentlichen Faktoren, die die Gehalte an HCB, β-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch beeinflussen, soll hier kurz eingegangen werden.

Länge und Anzahl der Stillperioden

Beim Stillen werden auch im Körperfett gespeicherte Kontaminanten ausgeschieden. So werden im Verlauf einer dreimonatigen Laktation mit täglich ca. 700 ml Milch und 20–30 g Fett mit maximal 2 kg Milchfett je nach Substanz ca. 10–30% der im Körper gespeicherten Rückstände ausgeschleust. Je länger die Gesamtstilldauer ist, desto stärker sinkt der Rückstandsgehalt der Frauenmilch [5–7]. Bei Frauen, die ihr zweites oder drittes Kind stillen, beträgt die durchschnittliche Rückstandsbelastung nur noch ca. 65–75% im Vergleich zu Erstgebärenden [6]. Anzahl und Länge der Stillperioden haben einen erheblichen Effekt auf die Rückstandsgehalte, ihr Einfluß ist statistisch signifikant [6, 8].

Das Alter

Das Alter der Mutter korreliert positiv mit den Rückstandskonzentrationen in der Frauenmilch. Sein Einfluß ist statistisch signifikant [8]. So sind aufgrund der längeren Akkumulationszeiten und der früher höheren Expositionen die mittleren Rückstandsgehalte in Milchproben von 40jährigen Frauen, die ihr erstes Kind stillen, um den Faktor 1,5 bis 2 höher als in Milchproben von 20jährigen Frauen mit einem Kind [6].

Regionale Einflußfaktoren

Bei den in den alten Bundesländern geborenen und aufgewachsenen Frauen sind kaum qualitative und nur geringe quantitative regionale Unterschiede der Rückstandssituation feststzustellen. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Aufnahme der Schadstoffe hauptsächlich über tierische Lebensmittel erfolgt, und die Versorgung mit diesen überwiegend überregional erfolgt [6].

Zwischen den alten und den neuen Bundesländern ergibt ein Vergleich der Rückstandsgehalte ein substanzabhängig differenziertes Bild. So waren in Untersuchungen der Jahre 1990/91 bei den Gehalten an HCB und β-HCH bei Berücksichtigung der analytischen Streuung keine Unterschiede feststellbar, während die mittleren Gehalte an DDT im Vergleich zu den alten Bundesländern in Proben aus den neuen Bundesländern etwa doppelt so hoch (aufgrund des DDT-Einsatzes in der DDR in den Jahren 1983–88) und die mittleren PCB-Konzentration nur halb so groß waren [9]. Diese anfangs deutlichen Unterschiede der mittleren PCB-Gehalte (1990: alte Bundesländer: Ges.-PCB=0,93 mg/kg Fett, neue Bundesländer: Ges.-PCB=0,38 mg/kg Fett) scheinen aufgrund von Anwendungsverboten und Sanierungsmaßnahmen einerseits sowie der überregionalen Lebensmittelversorgung andererseits mit der Zeit geringer zu werden. So überschneiden sich die für 1994 mitgeteilten mittleren PCB-Gehalte in den neuen Bundesländern (0,59 mg/kg Fett) mit dem unteren Ende des Bereichs der in den alten Bundesländer ermittelten PCB-Konzentrationen (0,55–0,88 mg/kg Fett) [3]. Daten aus ehemaligen Produktions- bzw. Altlastenstandorten, wie z.B. Bitterfeld-Wolfen, zeigen immer noch deutlich erhöhte Werte an HCB, β-HCH und DDT [10].

Deutliche Unterschiede im Kontaminationsspektrum und in der Kontaminationshöhe sind häufig in Milchproben von Müttern ausländischer Herkunft festzustellen, sie reflektieren den unterschiedlichen Pestizideinsatz in den einzelnen Ländern. Bei Müttern ausländischer Herkunft mit langjährigem Lebensmittelpunkt in Deutschland nivellieren sich die Unterschiede. Auch längere Auslandsaufenthalte deutscher Frauen – insbesondere im osteuropäischen, asiatischen, afrikanischen oder südamerikanischen Raum – können im Vergleich zu den deutschen Durchschnittswerten zu Veränderungen der Rückstandsgehalte in den entsprechenden Muttermilchproben führen [5, 6].

Ernährungsgewohnheiten

Die wesentliche Aufnahme der Organochlorverbindungen erfolgt über die Nahrung – speziell über die tierischen Fette wie Milch und Milchprodukte, Fleisch und Fisch. So weisen Milchproben von Frauen mit langfristig überdurchschnittlichem Verzehr von fettreichen Fischen um bis zu 10% höhere PCB-Gehalte auf [6]. Auch Untersuchungen zum PCB-Gehalt im Blut belegen eine vergleichbar geringe, statistisch nicht signifikante Zunahme mit der Häufigkeit des Fischverzehrs [11].

Bei vegetarischer Kost sollte die Aufnahme und damit die Körperlast des Menschen mit Organochlorpestiziden und PCB geringer sein. Aus Studien läßt sich eine Reduktion der Organochlorverbindungen in Frauenmilch ableiten, diese ist jedoch gering und aufgrund der kleinen Probenzahlen und der großen Spannbreite der Meßwerte statistisch nicht signifikant [6, 11, 12]. Es ist davon auszugehen, daß erst eine langjährig vegetarische Ernährung ohne Eier, Milch und Milchprodukte zu merklich geringeren Rückstandsgehalten in der Frauenmilch führen kann.

Körpergewicht der Frau

Die lipophilen Organochlorverbindungen werden im menschlichen Körperfett gespeichert. Der Einfluß des Körpergewichtes bzw. des Body Mass Index (BMI=Körpergewicht/Körpergröße^2) auf die Rückstandsgehalte in Frauenmilch gibt jedoch kein einheitliches Bild wieder. Bei vergleichbarer Schadstoffaufnahme sollten in Milchproben untergewichtiger Frauen (kleiner BMI) höhere Rückstandskonzentrationen vorliegen als bei übergewichtigen Frauen (größerer BMI), bei letzeren ist eher von einem über den größeren Körperfettanteil vermittelten Verdünnungseffekt auszugehen. Eine erhöhte Schadstoffmenge nehmen übergewichtige Frauen jedoch auf, wenn die überdurchschnittliche Nahrungsaufnahme bevorzugt über tierische Fette erfolgt. So findet man häufig keinen Einfluß oder sogar bei den verschiedenen Rückständen in Bezug auf den BMI gegenläufige Tendenzen [8, 11].

Dagegen beeinflußt eine Gewichtsveränderung während der Stillperiode die Rückstandsgehalte im Milchfett stark. So sinken bei Gewichtszunahme der stillenden Mutter während der Laktationsperiode die Rückstandskonzentrationen in der Frauenmilch (verdünnte Fettdepots). Eine Gewichtsabnahme in dieser Zeit führt jedoch zur Konzentrierung der lipophilen Rückstände im

Körperfett und damit zu signifikant höheren Gehalten in der Frauenmilch und sollte deshalb vermieden werden [8].

Referenzwerte

Basis für die Ableitung von Referenzwerten stellt nach Definition der Kommission „Human-Biomonitoring" das 95. Perzentil der Meßwerte der Stoffkonzentrationen in der jeweiligen Matrix einer Stichprobe aus einer definierten Bevölkerungsgruppe dar. Der Referenzwert charakterisiert den Ist-Zustand (sog. Hintergrundbelastung) eines ubiquitär vorkommenden Stoffes bei einer Bevölkerungsgruppe ohne erkennbare spezifische Belastung zum Zeitpunkt der Untersuchung. Da es sich um einen rein statistisch abgeleiteten Wert handelt, kommt ihm per se keine gesundheitliche Bedeutung zu [13].

Datengrundlage

Datengrundlage für die hier abgeleiteten Referenzwerte sind die von den Untersuchungsämtern der Bundesländer im Jahr 1994 analysierten und dem BgVV für die zentrale Datendokumentation in aggregierter Form übermittelten Rückstandsgehalte in Frauenmilchproben aus der Bundesrepublik Deutschland. Diesen übermittelten Analysendaten in Frauenmilch liegt keine repräsentativ gezogene Zufallsstichprobe zu Grunde. Vielmehr wurden die Untersuchungen auf Wunsch interessierter Mütter von den Landesuntersuchungsämtern durchgeführt, über den Anlaß liegen keine Informationen vor. Ein Vergleich der Daten mit Ergebnissen anderer Studien läßt jedoch darauf schließen, daß in der Regel keine besonderen Expositionen vorhanden waren. Angaben von konfundierenden Faktoren zur Charakterisierung der Referenzpopulation sind – außer der Herkunft aus dem Bundesland – nicht übermittelt worden. Generell kann man von einer relativ homogenen Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren ausgehen. Nach Aussagen der Untersuchungsämter lassen nur sehr wenige in Deutschland lebende ausländische Mütter ihre Frauenmilch auf Rückstände untersuchen. Genaue Zahlen liegen hierzu nicht vor.

Ermittlung der 95. Perzentile und Datenvergleich

Zur statistisch exakten Ermittlung des 95. Perzentils benötigt man die Einzelmeßwerte. Diese standen jedoch nicht zur Verfügung. Vielmehr stellten die Untersuchungsämter der Bundesländer ihre Untersuchungsergebnisse als aggregierte Daten mit folgenden Angaben zur Verfügung:

- Anzahl der untersuchten Frauenmilchproben
- Häufigkeitsverteilung der Meßwerte (einheitliche Meßwerteklassen wurden vorgegeben)
- Mittelwert, Medianwert, 95. Perzentil, Maximalwert

Dementsprechend ergab sich folgender Weg, um anhand dieses Datenmaterials die 95. Perzentile für die gesamte Stichprobe in genügender Genauigkeit zu ermitteln:

a) Für jede der oben genannten Verbindungen wurden die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Bundesländer zu einer Gesamthäufigkeitsverteilung der Bundesrepublik Deutsch-

Tabelle 1
Organochlorpestizide und PCB in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland: Vergleich der Datenlage 1994 und 1979–81

	Daten von 1994 [5]					DFG-Studie [7] Daten von 1979–81		
Rückstand	Probenzahl	Mittelwert [mg/kg Fett]	Meßwerteklasse, die das 95. Perzentil enthält [mg/kg Fett]	95. Perzentil interpoliert in der Meßwertklasse[mg/kg Fett]	Abschätzung des 95. Perzentil als gewichtetesMittel [mg/kg Fett]	Probenzahl	Mittelwert [mg/kg Fett]	95. Perzentil [mg/kg Fett]
β-HCH	1754	0,04	>0,090–0,105	0,10	0,10	2709	0,38	1,03
HCB	1757	0,12	>0,300–0,400	0,32	0,30	2709	1,14	2,16
Gesamt-DDT[1)]	1741	0,36[2)]	>0,750–1,000[2)]	0,94[2)]	0,91[2)]	2709	1,91	4,09
PCB 138	1757	0,14	>0,250–0,300	0,28	0,27		nicht angegeben	
PCB 153	1757	0,18	>0,300–0,350	0,34	0,34		nicht angegeben	
PCB 180	1757	0,09	>0,150–0,200	0,19	0,18		nicht angegeben	
Gesamt-PCB	1757	0,67	>1,250–1,500[3)]	1,27[3)]	1,25[3)]	2709	1,82[4)]	3,66[4)]
Summe 3 PCB[5)]	1757	0,41	>0,76–0,915	0,77	0,76	2709	1,11	2,23

[1)] Gesamt-DDT=p,p'-DDE + p,p'-DDT
[2)] keine Daten aus den neuen Bundesländern enthalten
[3)] Gesamt PCB=1,64 x (PCB 138 + PCB 153 + PCB 180)
[4)] berechnet als Clophen A 60 x 0,6
[5)] Summe 3 PCB=PCB 138 + PCB 153 + PCB 180; hier berechnet aus dem Wert für Gesamt -PCB dividiert durch 1,64

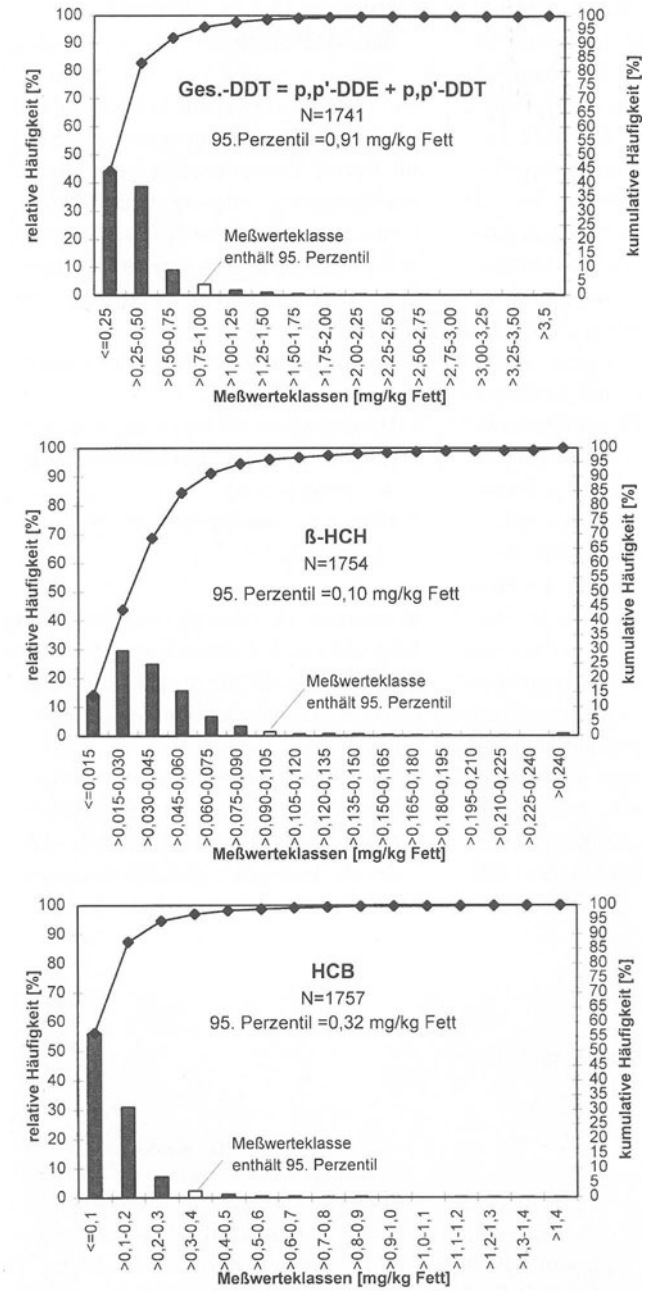


Abb. 1 ▲**Histogramme und kumulative Häufigkeitsverteilung für Gesamt DDT, b-HCH und HCB in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland (Daten von 1994)**

land addiert und die Meßwerteklasse, die das 95. Perzentil enthielt, identifiziert.

b) Innerhalb der so identifizierten Meßwerteklasse wurde auf das 95. Perzentil linear interpoliert. Die Histogramme und die kumulativen Häufigkeitsverteilungen sind in den Abb. 1 und 2 dargestellt.

Zusätzlich wurde als Näherungsverfahren aus den berichteten 95. Perzentilen der Bundesländer das 95. Perzentil für die Gesamtstichprobe als gewichtetes Mittel abgeschätzt. Obwohl diese Vorgehensweise zur Ermittlung des 95. Perzentils statistisch nicht einwandfrei ist, zeigt der Ergebnisvergleich in der Tabelle 1 eine überraschend gute Übereinstimmung der auf unterschiedlichen Wegen erhaltenen Resultate.

Die so ermittelten 95. Perzentile beruhen im wesentlichen auf Untersuchungsergebnissen aus den alten Bundesländern (n=1741). Aus den neuen Bundesländern lagen für das Jahr 1994 nur wenige Daten vor (n=16). Da die Gehalte an β-HCH, HCB und PCB in Frauenmilchproben aus den alten und den neuen Bundesländern vergleichbar sind, wurden sie gemeinsam ausgewertet [3, 9]. Dagegen liegen die Angaben für DDT in den neuen Bundesländern nach wie vor deutlich höher. Sie wurden bei der Ableitung der Referenzwerte nicht berücksichtigt. Untersuchungsergebnisse aus spezifisch exponierten ehemaligen Produktionsstandorten, wie Bitterfeld, wurden generell nicht in die Ermittlung der 95. Perzentile einbezogen.

Gesamt-DDT wurde als Summe von p,p'-DDE und p,p'-DDT angegeben. Aus der Summe der drei PCB-Kongenere 138, 153 und 180 wurde nach Schulte und Malisch mit dem Faktor 1,64 der Gesamt-PCB-Gehalt für Frauenmilch berechnet [14]. Da die Kommission „Human-Biomonitoring" die Referenzwerte für PCB im Blut als Summe der drei genannten Kongeneren ermittelt hat, ist zu Vergleichszwecken das 95. Perzentil auch für diese PCB-Berechnungsgrundlage angegeben worden (Summe 3 PCB).

Der Vergleich der Daten aus dem Jahr 1994 mit den Ergebnissen der DFG-Studie, die auf Untersuchungen der Jahre 1979–81 beruhen, verdeutlicht den Rückgang der Gehalte an Organochlorverbindungen in der Frauenmilch. Obwohl unterschiedliche Analysenmethoden benutzt wurden und unterschiedliche Probenahmestrategien den Untersuchungen zugrunde liegen, ist der rückläufige Trend eindeutig. Die mittleren Gehalte von Gesamt-DDT, β-HCH und HCB sanken in diesem Zeitraum um ca. 80–90%, von Gesamt-PCB um ca. 60% [3]. Die für 1994 ermittelten 95. Perzentile aller genannten Organochlorverbindungen liegen sogar deutlich unterhalb der Mittelwerte aus den Jahren 1979–81. Im Zeitraum von 1991 bis 1994 sind die 95. Perzentile für β-HCH um ca. 25%, für HCB um ca. 35%, für Gesamt-DDT um ca. 30%

und für die PCB-Kongeneren sowie Gesamt-PCB um ca. 20% zurückgegangen.

Für die 3 PCB-Kongeneren und deren Summe in den Matrices Vollblut und Plasma hat die Kommission „Human-Biomonitoring" altersabhängige Referenzwerte auf der Basis der 95. Perzentile abgeleitet [15, 16]. In der Tabelle 2 werden die für PCB in Frauenmilch ermittelten 95. Perzentile (Altersbereich ca. 20 bis 40 Jahre) den PCB-Referenzwerten in Vollblut bzw. Plasma für die vergleichbaren Altersgruppen gegenübergestellt. Für diesen Vergleich wurden die volumenbezogenen Referenzwerte mittels abgeschätzter mittlerer Fettgehalte umgerechnet. Berücksichtigt man die Streuung der analytischen Messung, so liegen bei Bezug auf den Fettgehalt vergleichbare Konzentrationen im Serum bzw. Vollblut und in der Frauenmilch vor.

Referenzwerte

Das für die Ableitung von Referenzwerten zugrunde gelegte Datenmaterial ist mit über 1750 untersuchten Proben aus dem Jahr 1994 die derzeitig umfassendste Dokumentation von Rückstandskonzentrationen in Frauenmilch, die zur Verfügung steht. Die Charakterisierung der Stichprobenpopulation durch die relevanten stoffspezifischen, konfundierenden Faktoren ist jedoch aufgrund der von den Bundesländern mitgeteilten Daten nur begrenzt möglich.

Die analysierten Milchproben stellen keine hinsichtlich der konfundierenden Faktoren für die Gruppe der stillenden Frauen in Deutschland repräsentativ ausgewählte Stichprobe dar, sondern eine zufällig zustande gekommene Probenauswahl. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind jedoch gering. Studien belegen, daß regionale Einflußfaktoren (Ausnahme DDT in den neuen Bundesländern) oder unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten keinen signifikanten Einfluß auf die Rückstandsgehalte in Frauenmilch aus Deutschland haben [6, 9]. Auch bei Müttern, die beruflich exponiert waren, konnten keine erhöhten Werte festgestellt werden [6]. Die geringe Teilnahme ausländischer Mütter sollte bei dem großen Stichprobenumfang die Werte nicht beeinflussen. Berücksichtigt man zusätzlich die analytische Streuung,

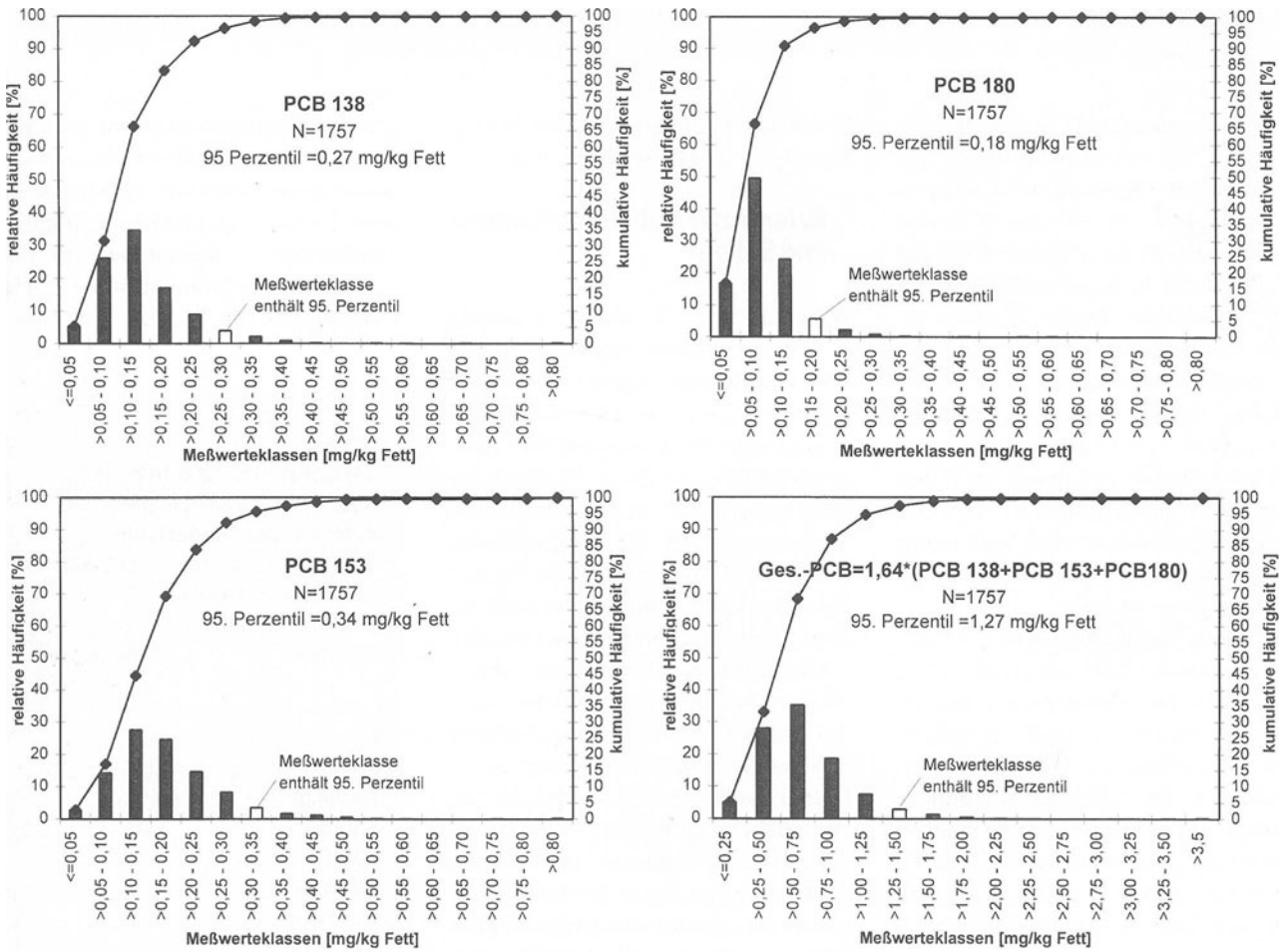


Abb. 2 ▲ **Histogramme und kumulative Häufigkeitsverteilungen für PCB 138, PCB 153, PCB 180 und Gesamt-PCB in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland (Daten von 1994)**

Tabelle 2
Vergleich der Referenzwerte für die PCB-Kongeneren in Vollblut und Plasma (ausgewählte Altersgruppen) [15, 16] mit den 95. Perzentilen in Frauenmilch

	Vollblut			Plasma			Frauenmilch	
	Altersgruppe	Referenzwert [µg/l]	bezogen auf Fettbasis[1] [mg/kg Fett]	Altersgruppe	Referenzwert [µg/l]	bezogen auf	Altersgruppe Fettbasis[2] [mg/kg Fett]	95. Perzentil [mg/kg Fett]
PCB 138	18–25	0,8	0,16	18–25	0,8	0,09		
	26–35	1,0	0,20	26–35	1,5	0,17	ca. 20–40	0,27
	36–45	1,3	0,26	36–45	2,2	0,24		
PCB 153	18–25	1,0	0,20	18–25	1,0	0,11		
	26–35	1,5	0,30	26–35	1,9	0,21	ca. 20–40	0,34
	36–45	2,0	0,40	36–45	2,8	0,31		
PCB 180	18–25	0,7	0,14	18–25	0,8	0,09		
	26–35	1,0	0,20	26–35	1,5	0,17	ca. 20–40	0,18
	36–45	1,4	0,28	36–45	2,2	0,24		
Summe 3 PCB	18–25	2,5	0,50	18–25	3,2	0,36		
	26–35	3,5	0,70	26–35	5,6	0,62	ca. 20–40	0,76
	36–45	4,6	0,92	36–45	7,6	0,84		

[1] umgerechnet unter der Annahme eines mittleren Fettgehaltes von 0,5% im Vollblut
[2] umgerechnet unter der Annahme eines mittleren Fettgehaltes von 0,9% im Plasma

sollte die untersuchte Stichprobe die üblichen Rückstandsbelastungen der Frauenmilch in Deutschland adäquat widerspiegeln. Im Falle der PCB wird dies auch durch die Vergleichbarkeit der 95. Perzentile in Frauenmilch mit den für Vollblut bzw. Plasma abgeleiteten PCB-Referenzwerten für die entsprechenden, das gebärfähige Alter umfassenden drei Altersgruppen, plausibel unterstützt (Tabelle 2). Von einer weitgehenden Repräsentativität der Daten kann daher ausgegangen werden. Das vorliegende Datenmaterial stellt damit für die Ableitung von Referenzwerten eine geeignete Basis dar.

Die durch Rundung der 95. Perzentile ermittelten Referenzwerte sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Sie gelten – bis auf Gesamt-DDT – sowohl in den alten als auch in den neuen Bundesländern. Für DDT in Frauenmilchproben aus den neuen Bundesländern kann wegen der geringen Probenzahlen (n=16) aus nur einer Region z.Z. leider kein Referenzwert abgeleitet werden.

Auf Grund der rückläufigen Rückstandskonzentrationen könnten die auf Analysenergebnissen aus dem Jahr 1994 beruhenden Referenzwerte die heutige Hintergrundbelastung überschätzen.

Referenzwertüberschreitungen und Stillen

Wird bei eine Rückstandsuntersuchung in Frauenmilch eine Referenzwertüberschreitung festgestellt, so ist zunächst zur Absicherung eine Wiederholungsanalyse angezeigt. Wird eine deutliche Referenzwertüberschreitung bestätigt, so sollte aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge mit der Mutter gemeinsam nach individuellen Einflußfaktoren und Belastungsquellen gesucht werden. Bei dieser Suche nach möglichen Ursachen sollten solche Aspekte, wie ein höheres Alter der Mutter (besonders beim Stillen des ersten Kindes), Gewichtsabnahme während der Stillzeit, möglicherweise ein kleiner Body Mass Index der Mutter, Wohnnähe zu ehemaligen Produktions- oder Altlastenstandorten oder längere Auslandsaufenthalte, in Erwägung gezogen werden. Soweit überhaupt möglich und unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, sind spezifische Ursachen zu vermindern bzw. eliminieren, da für persistente Organochlorverbindungen das Minimierungsgebot gilt. Aufgrund der langen Halbwertzeiten der Organochlorpestizide und PCB ist jedoch keine kurzfristige Entlastung möglich. Therapeutische Maßnahmen zur Verminderung der intrakorporalen Belastung sind nicht bekannt.

Tabelle 3
Referenzwerte für b-HCH, HCB, Gesamt-DDT und PCB in Frauenmilch aus der Bundesrepublik Deutschland, basierend auf den Daten von 1994 (n=1757)

Rückstand	Referenzwert [mg/kg Fett]
b-HCH	0,1
HCB	0,3
Gesamt-DDT[1]	0,9
PCB 138	0,3
PCB 153	0,3
PCB 180	0,2
Gesamt-PCB	1,2
Summe 3 PCB	0,8

[1] Referenzwert für Gesamt-DDT gilt nur für die alten, nicht für die neuen Bundesländer

Referenzwerte haben per se keine gesundheitliche Relevanz, da es sich hierbei um rein statistisch definierte Größen handelt [13]. Daher können sie zur Ableitung von Stillempfehlungen grundsätzlich nicht herangezogen werden. Zur Beurteilung der Frage, inwieweit die Rückstandskonzentrationen in Frauenmilch zu einer gesundheitlichen Gefährdung des gestillten Säuglings führen könnten, sei deshalb auf die Stillempfehlung der Nationalen Stillkommission und auf die gemeinsame Stellungnahme von Nationaler Stillkommission, Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin verwiesen [19, 20]. Eine erste gesundheitliche Bewertung der Rückstandsgehalte in Frauenmilch hatte 1984 die DFG-Senatskommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln erarbeitet [5].

Auf der Basis der damals wesentlich höheren Rückstandskonzentrationen stellte die DFG-Senatskommission fest, daß der Nutzen des Stillens für die Entwicklung des Kindes höher einzuschätzen ist als ein möglicherweise vorhandenes, durch die Rückstände an Organochlorpestiziden und PCB bedingtes Risiko. Sie sprach sich deshalb für ein vier- bis sechsmonatiges ausschließliches Stillen aus. Für längeres Stillen wurden sogenannte Richtwerte abgeleitet, die zur Beurteilung des Risikos für den Säugling durch diese Organochlorverbindungen in der Frauenmilch dienten. Bei Überschreitungen dieser Richtwerte sollten die Muttermilchmengen verringert werden [5]. Von den von der DFG-Senatskommission ausgewerten Rückstandsdaten aus den Jahren 1979–81 überschritt schon damals nur ein sehr geringer Probenanteil diese Richtwerte.

1995 wurde diese DFG-Empfehlung ersetzt durch die Stillempfehlung der Nationalen Stillkommission und die gemeinsame Stellungnahme der Nationalen Stillkommission, der Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, die sich auf der Grundlage der aktuellen, deutlich gesunkenen Rückstandsgehalte in Frauenmilch erneut mit der gesundheitlicher Bewertung befaßt haben [17–20]. In der Stillempfehlung und der gemeinsamen Stellungnahme wird betont, daß sich aus den heutigen Gehalten an Organochlorverbindungen in der Frauenmilch kein erkennbares gesundheitliches Risiko für den Säugling ableiten läßt und damit keinerlei Einschränkungen des Stillens mehr erforderlich sind. Vielmehr empfehlen sie den Müttern, ihre Kinder bis zum Übergang zur Löffelnahrung (d.h. vier bis sechs Monate) voll zu stillen, und sehen auch kein gesundheitliches Risiko, wenn danach – zusätzlich zur Beikost – noch weiter gestillt wird [19, 20]. Diese Empfehlung steht in Übereinstimmung mit der WHO und der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, die bereits 1988 bzw. 1992 feststellten, daß im Hinblick auf die Rückstände an PCB und Dioxine in Muttermilch keinerlei Einschränkungen des Stillens abzuleiten sind [21, 22].

Literatur

1. Bergmann RL, Bergmann KE (1995) **Stillen und die Gesundheit von Mutter und Kind. In: Stillen in Deutschland.** RKI-Hefte 8/1995: 9–17
2. Hanson LA, Dahlman-Hoeglund A, Lundin S, Karlsson M, Dahlgren U, Ahlstedt S, Telemo E (1997) **Early determinants of immunocompetence.** Nutr Rev 55: 12–20
3. Vieth B, Heinrich-Hirsch B, Beck H (1996) **Trends der Rückstandsgehalte an Organochlor- und Nitromoschusverbindungen in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland.** Tätigkeitsbericht 1995 des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. MMV Medizin Verlag, München, S 158–163
4. Abraham K, Alder L, Beck H, Mathar W, Palavinskas R, Steuerwald U, Weihe P(1995) **Organochlorine Compounds in Human Milk and Pilot Whale from Faroe Islands.** Organohalogen Compounds 26: 63–67
5. DFG-Mitteilung XII der Senatskommission zur Prufung von Rückständen in Lebensmitteln (1984) **Rückstände und Verunreinigungen in Frauenmilch.** Verlag Chemie, Weinheim
6. Furst P, Furst C, Wilmers K **Bericht über die Untersuchung von Frauenmilch auf polychlorierte Dibenzodioxine, Dibenzofurane, Biphenyle sowie Organochlorpestizide 1984–1991.** Chemisches Landesuntersuchungsamt NRW Munster
7. Georgii S, Muskat E, Kleinstein J, Schubrig C, Brunn H (1988) **PCB-Einzelkomponenten und chlororganische Pestizide in Frauenmilch in Abhängigkeit von der Stilldauer.** Ernährungs-Umschau 35: 352–356
8. Schade G, Heinzow B (1998) **Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in Northern Germany: Current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997, and factors that influence the levels of contamination.** The science of total Environment 215: 31–39
9. Alder L, Beck H, Mathar W (1993) **Organochlorpestizide und polychlorierte Biphenyle in Frauenmilch aus den fünf neuen Bundesländern.** Tätigkeitsbericht 1992 des Bundesgesundheitsamtes. MMV Medizin Verlag, München, S 226–228
10. Belastung der Muttermilch im Landkreis Bitterfeld durch Chlororganische Pestizide und Polychlorierte Biphenyle – Ergebnisse der Untersuchungen in den Jahren 1990 und 1993. Umweltmedizinische Untersuchungen im Landkreis Bitterfeld, Abschlußbericht, Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt, Oktober 1995
11. Gabrio T, Schwenk M **PCB-Konzentrationen im Blut von Erwachsenen: Einfluß von Innenraumbelastungen und anderen Faktoren.** Abschlußbericht des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg, November 1997
12. Plehn G (1990) **Vorkommen ausgewählter persistenter Organochlorverbindungen in Frauenmilch und deren Übergang auf den gestillten Säugling.** Dissertation an der Agrarwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel
13. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (1996) **Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen.** Bundesgesundhbl 39: 221–224
14. Schulte E, Malisch R (1984) **Calculation of the real PCB content in environmental samples. II: Gas chromatographic determination of the PCB concentration in human milk and butter.** Fresenius Z Anal Chem 319: 54–59
15. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (1999) **Stoffmonographie-PCB.** Bundesgesundhbl 42: 511–521
16. Kappos AD, Schümann M, Angerer J **Referenzwerte für die PCB-Kongenere Nr. 138, 153 und 180 und deren Summe in Humanblut.** Veröffentlichung im Druck
17. Beck H (1995) **Exposition des Säuglings durch Rückstände in der Muttermilch. In: Stillen in Deutschland.** RKI-Hefte 8/1995: 67–84
18. Heinrich-Hirsch B (1995) **Gesundheitliche Bewertung der Rückstände in Muttermilch. In: Stillen in Deutschland.** RKI-Hefte 8/1995: 85–91
19. Beschluß der Nationalen Stillkommission vom 20.11.95 (1996) **Rückstände in Frauenmilch.** Bundesgesundhbl 39: 87
20. Gemeinsame Stellungnahme der Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V., der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der nationalen Stillkommission (1996) **Rückstände in Frauenmilch.** Monatsschr Kinderheilkd 144: 315–316
21. WHO (1988) **PCBs, PCDDs and PCDFs in Breast Milk: Assessment of Health Risks.** Environmental Health Series No. 29. World Health Organization, Copenhagen
22. Stellungnahme der Beratungskommission Toxikologie der DGPT zur toxikologischen Bedeutung der Dioxin-Gehalte in der Muttermilch, DGPT Mitteilungen Nr. 10 (1992) 31

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 540 © Springer-Verlag 1999

Ausschreibung eines Forschungspreises für pädiatrische Infektiologie

Für Arbeiten auf dem Gebiet der pädiatrischen Infektiologie wird von Hoechst Marion Roussel Deutschland der

Forschungspreis für pädiatrische Infektiologie

gestiftet. Er wird von der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) verliehen.
Die einzureichende Arbeit soll eine wegbereitende Leistung im Bereich der pädiatrischen Infektiologieforschung (Epidemiologie, Diagnostik, Pathophysiologie, Bakteriologie, Klinik, Prognose, Therapie u. a.) behandeln. Sie kann sein. Sie darf nicht in anderen Ausschreibungen prämiert und nicht älter als drei Jahre sein. Die Arbeit kann in deutscher und englischer Sprache abgefaßt sein. Die Autoren sollen aus Deutschland stammen. Von der pharmazeutischen Industrie geförderte Studien sind ausgeschlossen.

Über die Preisvergabe entscheidet ein Preisrichterkollegium unabhängiger Wissenschaftler. Die Entscheidung des Kollegiums ist unanfechtbar. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.
Die Verleihung des mit DM 20 000,- dotierten Preises erfolgt anläßlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI).

Die Arbeit ist in dreifacher Ausfertigung bis spätestens zum 30. Juli 1999 einzureichen an:

Sekretariat der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie,
Albert-Schweitzer-Str. 62/I,
D-81735 München

Ausschreibungsunterlagen können dort angefordert werden.

1999

Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 1. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:
- Desinfektorengrundlehrgang (12.-30.4., 31.5.-18.6.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (19.4.-30.4., 7.6.-18.6.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (26.4.-28.4., 14.6.-16.6.);
- Raumdesinfektion:
  – Sachkundelehrgang (3.5.-5.5., 21.6.-23.6.),
  – Fortbildungslehrgang (6.5., 24.6.),
  – Praxislehrgang (Wiesbaden 27.3.)

Im 1. Und 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Sterilisationspersonal statt:
- Grundlehrgang Einführung in die Sterilisation (Gelsenkirchen 19.4.-23.4., Tuttlingen 17.5.-21.5.);
- „Technische/r Sterilisationsassistent/in", Fachkunde I, II und III (Gelsenkirchen, Bad Kreuznach, Tuttlingen, Dresden 2mal 2 Wochen, Termine Juni bis Oktober);
- Sachkundelehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 25.5.-27.5.);
- Fortbildungslehrgang „Gassterilisation mit Ethyloxid oder Formaldehyd gem. TRGS 513" (Bad Kreuznach 28.5.)

Im 2. Halbjahr 1999 finden folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Bad Kreuznach statt:
- Vollsachkundelehrgang – IHK Geprüfte/r Schädlingsbekämpfer/in (in Blöcken 9 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang –Schädlingsbe kämpfer/in im Gesundheits- und Vorrats schutz (in Blöcken 7 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang – Holz- und Bauten schutz (in Blöcken 6 Wochen),

alle Termine von September bis November
- Fachrechnen – Prüfungsvorbereitung (13./14.12.99),
- Technologie – Prüfungsvorbereitung (21.5./16.12.99),
- Sachkundelehrgang Pflanzenschutz mit staatl. Prüfung (29./30.9.),
- Umsetzen von Hornissen (16./17.9.),
- Gefahrgut-Seminar „Beauftragte Person" (25.10.),
- Sachkundelehrgang gem. § 5 Chemikalien verbots-VO (Inverkehrbringen giftige und sehr giftige Schädlingsbekämpfungsmittel) (27./28.9.),
- Atemschutzunterweisung (Zertifikat gem. ZH 1/701) (13.9.), Erste Hilfe bei Vergiftungen durch Schädlingsbekämpfungsmittel (ärztl. Bescheinigung (Wiesbaden 10.9.99)

Auskunft: Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz, Frankfurter Str. 8, 55545 Bad Kreuznach, Tel.: 06727/93440, Fax: 06727/934444, e-mail: fhtdsm@usa.net, Internet: www.fhtdsm.com

Desinfektionslehrgänge
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 2. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:
- Desinfektorengrundlehrgang (9.-27.8.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (16.-27.8.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (23.-25.8.),
- Raumdesinfektion: Sachkundelehrgang (30.8.-1.9.),
- Fortbildungslehrgang (2.9.),
- Praxislehrgang (Wiesbaden 3.7.)

Juni

Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
5.-6.6.1999 Weiterbildung im Autogenen Training (AT3)
11.-12.6.1999 Methoden der Gestalttherapie; Gestalttherapie und Körper (G2)
18.-19.6.1999 Psychodrama für die Arbeit in Gruppen (T2)
Auskunft: WiT-Wissenstransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, 76872, Fax: 07071/295051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Kongreß Gesundheitsschutz 1999, „Medizinische Kommunikation und Telemedizin"
Mittwoch, 9. Juni 1999, 14.00–19.30 Uhr, Donnerstag, 10. Juni 1999, 9.00–18.00 Uhr
Ort: Pfalzbau Ludwigshafen, Berliner Straße 30, 67059 Ludwigshafen am Rhein
Veranstalter: Gesundheitsnetz Rhein-Neckar-Dreieck e. V.
Gebühren: nur Mittwoch, 9.6.: 45,- DM; nur Donnerstag, 10.6.: 250,- DM
Auskunft: Gesundheitsnetz Rhein-Neckar-Dreieck e. V., Kongreßbüro, Dr. med Bodo Schertel, Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen am Rhein, Tel.: 0621/5953115, Fax: 0621/5953119, e-mail: kontakt@GN.RND.DE, Internet: www.GN.RND.DE

Essen 2.-6.6.
7. Deutscher AIDS-Kongreß
Auskunft: PD Dr. med. N. Brockmeyer, Dermatologische Klinik der Ruhruniversität Bochum im St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, D-44791 Bochum, Tel.: 0234/509-3443, 3470, Fax: 0234/509-3472, 3445, e-mail: n.brockmeyer@derma.de

■ Berlin 3.-5.6.
Diagnostik und Therapie bei aktuellen Infektionserregern
8. Klinisch-mikrobiologisch-infektiologisches Symposium, veranstaltet von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) – Fachgruppe Klinische Mikrobiologie und Infektiologie, Fachgruppe Diagnostische Verfahren in der Medizinischen Mikrobiologie -, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI) und dem Verein zur Förderung der Pneumologie und Thoraxchirurgie in Berlin, Lungenklinik Heckeshorn.
Organisatorische Leitung: Prof. Dr. med. H. Mauch, Institut für Mikrobiologie und Immunologie, Krankenhaus Zehlendorf, Lungenklinik Heckeshorn, Zum Heckeshorn 33, D-14109 Berlin, Tel.: (030) 8002-2254, -2252, Fax: (030) 8002-2299
Anmeldung und Hotelreservierung: P&R Kongresse GmbH, Ute Rother, Bleibtreustr. 12 A, D-10623 Berlin, Tel. (030) 885 1008, Fax: (030) 885 1029

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Montréal/Québec/Canada 6.-10.6.
6th Conference of the International Society of Travel Medicine
Auskunft: CISTM 1999, Events International Meeting Planners, Inc. 759 Victoria Square, Suite 300, Montréal, Québec H2Y2J7, Canada, Tel.: 514/286-0855, Fax: 514/288-7945, e-mail: info@eventsintl.com

Jena 7.-9.6.
21. Mykotoxin-Workshop
Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) und die Gesellschaft für Mykotoxinforschung e. V. sind Veranstalter dieses Workshops mit den Schwerpunkten **Fusarientoxine** und **Ochratoxin A**.
Gebühren: Die Tagungsgebühren betragen DM 60,- für Mitglieder, DM 100,- für Nichtmitglieder und sind im Tagungsbüro zu entrichten. Anfallende Kosten für Abstracts/Proceedings werden evtl. gesondert erhoben.
Veranstaltungsort: Best Western Hotel Jena-Winzerla, Rudolstädter Str. 82, D-07745 Jena
Tagungsbüro: Registration ist am 7.6.1999 ab 8.00 Uhr im Hotel möglich.
Information: BgVV, Bereich Jena, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena, Fax: (03641)804228, Prof. Dr. habil. P. Kielstein Tel.: (03641)804240; Dr. H. Rosner Tel.: (03641)804265; Dr. Heike Köhler Tel.: (03641)804262

Bad Kissingen 14.-18.6.
Grundkurs „Der Hygienebeauftragte"
nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

Tampere, Finland 18.-21.6.
ECEAR'99 The Fourth European Conference on Experimental AIDS Research
Auskunft: ECEAR'99 Tampere Conference Service Ltd., Box 630, FIN-33101 Tampere, Tel.: +358-3-366 4400, Fax: +358-3-222 6440, e-mail: registration@tampereconference.fi

Gießen 21.-26.6.
Fortbildungskurs „Der Hygienebeauftragte„ nach den RKI-Richtlinien, Ziffer 5.3.5
Auskunft: Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle (iki), Frau Ritter, Siemensstr. 18, 35394 Gießen, Tel.: 0641/97905, Fax: 0641/9790534

San Diego 23.-26.6.
3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment strategies, San Diego, California, USA
Themen: Fachintegriertes Forum für Suchttherapie, Suchfolgekrankheiten sowiepräklinische und intensivmedizinische Akutversorgung von Suchtnotfällen
Auskunft: Roswitha Lohwieser, Tel.: 08191/125-433, Fax: 08191/125-600, e-mail: r.lohwieser@mi-verlag.de, Internet: http://www.mi-verlag.de

Bad Kissingen 25.-26.6.
Aufbaukurs für Hygienebeauftragte/ Hygienefachkräfte
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Auskunft: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: 0971/97565, Fax: 0971/7850764, e-mail: gesundheitszentrum@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

Krefeld 25.-26.6.
Infektionen der oberen Luftwege (URI)
Die DGHM veranstaltet in Kooperation mit dem Berufsverband ein Fortbildungs Curriculum als „Vagabundierende Akademie" zu o. g. Thema.
Das Programm am 25.6.99: Klinik und Diagnostik bei pädiatrische URI, Diagnostik und Materialgewinnung bei Erwachsenen, Lokale Immunantwort der Atemwege, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren, Coronoaviren, Adenoviren, Respiratory syncytial virus, Herpesviren bei URI;
am 26.6.99: Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenza u.a. Haemophilus spp., Moraxella spp., Bordetella spp., Makrolide bei Uri.
Tagungsort: Hörsaal des Instituts für Pathologie im Klinikum; die Teilnehmerzahl ist auf 40 beschränkt; die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,-.
Auskunft und Anmeldung: Prof. Dr. H. Hof, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Klinikums Mannheim, Postfach 10 00 23, 68135 Mannheim, Tel.: 0621/383 2224, Fax: 0621/383 3816

San Diego 26.-28.6.
1st International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV
Themen: Clinical overviews, Investigations and Therapy, Lipodystrophy: proposing a case definition.
Auskunft: International Medical Press, 125 High Holborn, London, WC1V 6QA, UK, Tel.: +44(171)4047151, Fax: +44(171)4046946, e-mail: info@intmedpress.co.uk

Juli

Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
1.7.-2.7.1999 Weiterbildung zum Supervisor/ Praxisberater: Auswahlseminar - Wiederholung (PIV.02)
12.7.-23.7.1999 Technische Sterilisationsassistentlnnen (V ZS 2) mit erweiterter Aufgabenstellung
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universtität Tübingen, Wilhelmstr. 5, D-72074 Tübingen, Tel. 07071/29-76439, -75010, -76872, Fax: 07071/29-5051, e-mail:wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

■ München 1.-3.7.
1. Interdisziplinärer Kongreß für Suchtmedizin
Fachintegrierendes Forum für Suchttherapie, Suchtfolgekrankheiten sowie präklinische und intensivmedizinische Akutversorgung von Suchtnotfällen.
Themen: Epidemiologie der Suchkrankheiten / Grundlagenforschung / Hepatitis / Akut- und Intensivbehandlung Suchtkranker / Akupunktur und Sucht / Psychatrie und Psychotherapie / Folgekrankheiten der Sucht / Nikotinabhängigkeit / Prävention von Virushepatitiden: Wer soll geimpft werden? / Ambulante Therapie Suchtkranker / Entzugsbehandlung / Substitutionsbehandlung / Frauen und Sucht / HIV und AIDS
Leitung: Dr. med. Markus Backmund, Krankenhaus München-Schwabing, Drogenentzugsstation Villa, Kölner Platz 1, D-80804 München
Organisation: verlag moderne industrie – mic, D-86895 Landsberg, Fax: (089191) 125600, Internet: http://www.mi-verlag.de
Veranstaltungsort: Sheraton Hotel & Towers, München
Teilnahmegebühr: DM 345,- (inkl. MwSt.), DM 200,- (inkl. MwSt.) für Studenten, AiP, Pflegekräfte, Erzieher, Schüler und Auszubildende

Ottawa 15.-18.7.
AIDS Impact 1999. Biopsychosocial Aspects of HIV infection – 4th International Conference
Themen: Beyond 2000 – HIV and the Future, Community Care – Community Settingsv / Economic and Development Issues / Emerging Trends – Changing Themes / End of Life – Bereavement and Grief / Global and Cultural Issues / HIV in Multi-Traumatised Populations / Indigenous Communities / Individual Challenges – Living with HIV / Innovations in HIV Education and Prevention / Interdisciplinary and Professional Issues / Legal and Ethical Issues / Mental Health and HIV / New Treatments in HIV / Policy and Strategic Development
Auskunft: AIDS Impact 1999, Canadian Psychological Association, Suite 205 – 151 Slater Street, Ottawa, Ontario K1P 5H3, Canada, Internet: www.aidsimpact.com.

Birmingham/GB 4.-7.7.
21st International Congress of Chemotherapy
Auskunft: Prof. Roger Finch, Scientific, Committee Chairman / Mandy Lakin, Organizing Secretariat, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ, UK, Tel.: +44(0)1625 664000, Fax: +44(0)1625 664156, e-mail: 21sticc@gardiner-caldwell.com

Denver 11. - 14.7.
13th Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research
Auskunft: ISSTDR Mettiun Secretariat, One Brigde Plaza, Suite 350, Fort Lee, NJ 07024, USA, Tel.: (201) 947-5545, Fax: (201) 947-8406

August

Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers, Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

■ Akademie für Gesundheits- und Sozialberufe Berlin in Zusammenarbeit mit dem Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin bietet an:
Weiterbildung zur Hygienekraft
Beginn: 27.9. – berufsbegleitend
Dauer: 2 Jahre im Blockunterricht
Leitung: Frau Andrea Sack, Hygienefachkraft im Ev. Waldkrankenhaus Spandau
Auskunft: Frau Reinemann, Tel.: 030/9020-5834, Fax: 030/4425326

Hamburg 1.9.
Am Hygiene Institut Hamburg startet der nächste Lehrgang **„Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft"**. Die einjährige Weiterbildung erfolgt berufsbegleitend über zwei Jahre. Die Kursgebühr beträgt DM 12.880,-
Kurssekretariat: Frau Bolzendahl, Tel.: 040/42837-252, Fax: 040/42837-278.

Montréal 1.-5.9.
Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants
Auskunft: Felicissimo & Associates Inc., Global Strategies Conference, 205 Viger Avenue West, Suite 201, Montréal, Québec, Canada, H2Z 1G2, Tel.: 514/868-1999, Fax: 514/334-5200, e-mail: felicissimo@total.net, Internet: www.GlobalStrategies.org

Langen 9.-11.9.
9th International Paul-Ehrlich-Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergen Extracts
Themen: Current State of Regulation / Standardization and Quality Control of Allergenic Products / Clinical Trials with New and Established Allergen Products/ Recombinant Versus Natural Allergens / Immunomodulation and Immunotherapy
Auskunft: Prof. Dr. D. Haustein, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, D-63225 Langen, Tel.: 06103/772400, Fax: 06103/771258, e-mail: Haudi@pei.de

Hamburg 22.9.
II. Norddeutscher Workshop „Interdisziplinäre Infektiologie"
Thema: HIV Postexpositionsprophylaxe - Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen.
Auskunft: Priv.Doz. Plettenberg, Interdisziplinäre Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel.: 040/2890-2206, -2283, Fax: 040/2890-3404, e-mail: plettenberg@compuserve.com

San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Lübeck 30.9.-2.10.
Nachweis und Speziesbestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen
Veranstaltung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck in Zusammenarbeit mit dem Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) und dem Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
Informationen: Frau Jürgens, Tel.: 0451/500-2816, Frau Bruhn, Tel.: 0451/500-2795, Fax: 0451/500-2808.

Oktober

Jerusalem 3.-8.10.
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Auskunft: 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, Fax: 972 3 5140077, -5175674

■ Basel 9.-10.10.

4. Internationaler Kongreß „Humor in der Therapie"

Unter dem Thema „Humor und Streß, Prävention, Bewältigung und Therapie" werden international bekannte Fachleute aus den USA, Kanada, Deutschland, Österreich und der Schweiz langjährige Erfahrung in Vorträgen und Workshops präsentieren.

Programm und Anmeldung: Kongreßzentrum Messe Basel, Humor in der Therapie, Messeplatz 21, CH-4021 Basel/Schweiz, Tel.: +41 61 686 28 28, Fax: +41 61 686 21 85, e-mail: congress@messebasel.ch, Internet: www.humor.ch

Wien 11.-13.10.

3rd International Conference on Healthcare Resource Allocation for HIV/AIDS and Other Life-Threatening Illnesses

Auskunft: Conference Secretariat c/o IAPAC, 225 W. Washington, Ste. 2200, Chicago, IL 60606-3418, Fax: (312) 419-7079, e-mail: conference@iapac.org

Melbourne 12.-15.10.

16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia

Thema: Counting the Cost of Quality

Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

■ Monte Carlo 20.-23.10.

Resistance to Antimicrobial Agents (RAA '99)

Veranstalter: International Society of Chemotherapy ISC

Themen: Resistance to antibiotics and its effects on treatment of infection / Some concepts for Alternative approaches to HIV-AIDS therapy / Face to face with bacteria and viruses / Therapeutic challenge to severe nosocomial infections / Clinical microbiology and antimicobial resistance / How should we modify antibiotic use in hospital / H. pylori infection: new pathologies and new strategies / The need for new classes of antimicrobials / Are probiotics an alternative approach to bacterial resistance? / Antibiotic resistant gram positive cocci: is it a problem for the future? / Drug resistance in HIV infection: a challenge for scientists / Adapting to HIV new challenges / Diagnostic and clinical cooperation for CMV infection management / Emergence of resistance in respiratory pathogens: the relevance in paediatric infections / HIV drug resistance in clinicall practice / Further strategies in antimicrobials: the industry efforts / Diagnosis and treatment of UTIs: what's new? / An update on the management of fungal and parasitic infections / Further strategies in diagnostic: the industry efforts

Auskunft: M. R. Gismondo, Clinical Microbiology, L. Sacco Teaching Hospital – University of Milan, Via G. B. Grassi 74, I-20157 Milan, Italy, Tel.: +39 02 38 20 17 81, Fax: +39 02 38 20 19 81, e-mail: microbio@imiucca.csi.unimi.it

Lissabon 23.-27.10.

7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection

Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: +49(0)30/2382-6900, Fax: +49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, http:www.euro-aids99.com

■ Portofino – S. Margherita Ligure 27.-30.10.

International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)

Veranstalter: International Society for Infectious Diseases, International Society of Chemotherapy ISC

Themen: Progress in the management of endocarditis / Tuberculosis in the new millenium, Management of lower respiratory tract infections / New Quinolones: Trovafloxacin / Management of Gram-negative sepsis / The role of third generation cephalosporins in the management of severe infections – Clinical and economic perspectives / New developments in the management of invasive fungal infections / State of the art of anaerobic infections therapy / Antibiotics policies and pharmacoeconimics / Oxazolidinones: a new class of antibiotics – Not just new antibiotics / The new therapeutic challenge of Gram-positive infections / Role of late generation quinolones in the management of respiratory tract infections beyond 2000 / What's new in the upper respiratory tract infections? / Emerging and reemerging pathogens / Management of I.C.U. infections / Respiratory infections: needs for the challenges of the 2000 / Bioequivalence and sequential therapy / The new therapeutic challenge of HIV disease

Scientific Secretariat: M. Bassetti, M. Cruciani, V. Del Bono, A. Die Biagio, B. G. Gatti, Infectious Diseases Institute, G. Gaslini Children Hospital, Largo G. Gaslini, 5, I-16147 Genova, Italy, Tel. +39 (010) 3779796, +39 (010) 5552668, Fax: +39 (010) 392614; e-mail: mattba@tin.it

Organizing Secretariat: Congress Studio International Srl, Piazza dei Volontari 4, I-20145 Milano, Italy, Tel.: +39 (02) 3360 4949, Fax: +39 (02) 3360 4939, e-mail: Congress_studio@multimedia.it

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 6 • Juni 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe 546

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 546 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe

Die Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) hat auf ihrer 1. Sitzung 1999 für folgende Stoffe Wassergefährdungsklassen (WGK) festgelegt:

Umstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WKG (alt)	WGK
7440-23-5	Natrium	772	2	1
7647-14-5	Natriumchlorid	270	0	1
7790-94-5	Chlorsulfonsäure	236	2	1
123-31-9	Hydrochinon	128	2	3
65996-93-2	Steinkohlenteerpech mit einem Erweichungspunkt >80°C, geschmolzen oder stückig (Korngröße ≥1 cm)	1446	1	2

Neueinstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
1344-00-9	Kieselsäure, Aluminium-Natriumsalz (amorph)	1393	nwg*

Bestätigungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
1318-02-1	Kieselsäure, Aluminium-Natriumsalz (zeolithisch)	805	1
68987-94-0	Pentaerythrittetrafettsäure-ester (C6-C10)	770	1
65996-93-2	Steinkohlenteerpech mit einem Erweichungspunkt >80°C, gemahlen (Korngröße <1 cm)	1497	3

Namensänderungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung (alt)	Stoffbezeichnung (neu)	Kenn-Nummer
1318-02-1	Kieselsäure, Aluminium-Natriumsalz	Kieselsäure, Aluminium-Natriumsalz (zeolithisch)	805

Diese Bewertungen werden dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) zur Bekanntmachung in der nächsten Fortschreibung der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vorgeschlagen.
Einsprüche und Rückfragen sind zu richten an: Geschäftsstelle der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS), im Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Schichauweg 58, 12307 Berlin, Postanschrift: Postfach 33 00 22, 14191 Berlin

* nwg=nicht wassergefährdend

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 547 © Springer-Verlag 1999

Editorial

Mutter-Kind-Übertragung von Infektionserregern

Die Möglichkeiten zur Verhütung sind noch längst nicht ausgeschöpft

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

vertikale Übertragungen von Infektionserregern von der Mutter auf das Kind machen in der Regel keine großen Schlagzeilen. Es handelt sich aber keineswegs um seltene Ereignisse. Schätzungsweise werden 4–5% aller Kinder bereits intrauterin (pränatal) oder während der Geburt (perinatal) infiziert. Konnatale Infektionen führen zu Abort, Totgeburt, teratogenen Fehlbildungen, Wachstumsstörungen, schweren entzündlichen Erkrankungen, Blindheit, Taubheit sowie zu geistiger und körperlicher Behinderung. Wie bei allen anderen Infektionen zeigt sich auch auf dem Gebiet der pränatalen Infektiologie ein Erregerwandel mit einer deutlichen Zunahme des Erregerspektrums. Lange Zeit galt die Syphilis als Prototyp einer konnatalen Infektion. Dank konsequenter Schwangerenfürsorge tritt die konnatale Syphilis in Mitteleuropa heutzutage nur noch selten auf. Mitte unseres Jahrhunderts wurden dann neue Krankheitserreger identifiziert, wie z. B. Toxoplasma gondii (1939), Rötelnvirus (1941) und Zytomegalievirus (1957). In den letzten zwei Jahrzehnten kamen neue Erreger hinzu (HBV, HCV, Parvovirus B19, HIV u.a.).

Die in diesem Heft des Bundesgesundheitsblattes vorliegenden Beiträge zum Thema beschränken sich auf einige ausgewählte Infektionserreger. Kritische Leser werden zu Recht die Rötelnembryopathie, die immer noch in Deutschland vorkommt, und die konnatale Zytomegalie, unsere häufigste konnatale Virusinfektion, vermissen. Eine vollständige Bestandsaufnahme aller heutzutage bekannten konnatalen Infektionen war allerdings auch nicht beabsichtigt. Vielmehr sollten exemplarisch anhand einiger neuer und „klassischer" Erreger die heutigen Probleme, Erfolge und

Defizite von Präventivprogrammen aufgezeigt werden.

Zunächst die gute Nachricht: Wie A. Schäfer und Mitarbeiter in ihrem Beitrag eindrucksvoll zeigen, kann die Transmissionsrate von HIV-1 durch frühzeitige Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe hochsignifikant verringert werden (von ca. 20% auf <2%). Diese Maßnahme kann natürlich nur bei Kenntnis der HIV-Infektion der werdenden Mutter erfolgreich sein. U. Marcus führt dazu aus, daß die HIV-Infektion nur bei ca. 70% der infizierten Schwangeren bekannt ist.

Nun zu der weniger guten Nachricht: Sie betrifft die konnatale Toxoplasmose. Jahr für Jahr vermehrt sich die Kohorte toxoplasmosegeschädigter Kinder um weit über 1.000 neue Fälle, so K. Janitschke in seinem provokanten Beitrag. Wo liegt die Ursache? Janitschke meint dazu, daß eine Besonderheit der Toxoplasmose von unseren Gesundheitspolitikern nicht richtig verstanden wird. Die Infektion in der Schwangerschaft verläuft in >90% ohne Symptome; sie ist daher als Erkrankung der Schwangeren nicht zu erkennen. Dennoch kommt es in >50% der Fälle zur pränatalen Infektion mit allen ihren Folgen. Die serologische Untersuchung, wie derzeit in der Mutterschaftsvorsorge festgelegt, nur auf Fälle mit „begründetem Verdacht auf Toxoplasmose" zu beschränken, macht deshalb wenig Sinn. Hier ist eine Erweiterung der Mutterschaftsvorsorge auf alle Schwangeren, nicht nur die klinisch Verdächtigen, einzufordern. Ein Blick über die Grenzen zeigt: In Frankreich und Österreich konnte durch Einführung des generellen Toxoplasmose-Screenings die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose von bisher 60–70 auf 1/10.000 Lebendgeborene gesenkt werden.

Körperliche und geistige Behinderung als Folge einer konnatalen Infektion ist kein unabänderliches Schicksal! Durch konsequente Gesundheitsvorsorge (Impfungen, Schwangerschaftstestung, medikamentöse Prophylaxe) läßt sich nicht nur die vertikale HIV-Infektion, sondern ließen sich auch Rötelnembryopathie, konnatale Toxoplasmose und Varizellenembryofetopathie fast vollständig verhindern. Die Strategien, Instrumente und auch die finanziellen Ressourcen sind dafür vorhanden. Nutzen wir die Chancen zum Wohle unserer Kinder!

W. Kreth

Ihr H. W. Kreth

Prof. Dr. H. W. Kreth
Universitäts-Kinderklinik, Joseph-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 548–552 © Springer-Verlag 1999

K. Janitschke · Konsiliarlaboratorium Toxoplasma am Robert Koch-Institut, Berlin

Pränatale Übertragung der Toxoplasmen von der Mutter auf das Kind*

Zusammenfassung

In dem vorliegenden Beitrag wird zunächst über die Infektion der Schwangeren mit Toxoplasmen sowie über die Laboratoriumsdiagnostik bei der Mutter, dem Fötus und Neugeborenen berichtet.
Danach werden die Folgen für das Kind und die Chemotherapie dargestellt. Zudem wird eingehend die Vorbeugung und die Vorsorgeproblematik behandelt sowie auf die Meldepflicht eingegangen.

Schlüsselwörter

Toxoplasma-Infektion · Toxoplasmose · Schwangere · Schwangerenvorsorge · Chemotherapie · Laboratoiumsdiagnostik

Toxoplasmen sind einzellige Parasiten, die bei warmblütigen Tieren weit verbreitet sind und auf den Menschen übertragen werden können. Über neunzig Prozent der Infektionen des Menschen verlaufen ohne klinische Symptome. In den anderen Fällen kann es u.a. zu Abgeschlagenheit und leichtem Fieber sowie zu Lymphknotenschwellungen besonders im Halsbereich kommen. Schwere Verläufe mit häufig tödlichem Ausgang werden bei Immunsupprimierten, insbesondere bei AIDS- und Transplantationspatienten, beobachtet. Wegen der Häufigkeit der Fälle besitzt die Infektion ihre größte Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf und die Kindesentwicklung. Hierüber soll aus der Sicht des Konsiliarlaboratoriums und der langjährigen Geschäftsstelle der Beratenden Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" am Robert Koch-Institut berichtet werden.

Infektion der Mutter – Quellen, Häufigkeit

Die Toxoplasmen-Infektion des Menschen kommt im wesentlichen durch Toxoplasma-Zysten und -Oozysten zustande. Im Fleisch, insbesondere von Schwein und Schaf, sind diese Zysten enthalten. Durch den Verzehr rohen oder ungenügend erhitzten Fleisches kann es zur Infektion kommen. Katzen, im wesentlichen nur erstmalig infizierte, können Oozysten mit dem Kot ausscheiden. Diese sind zunächst nicht sporuliert, d.h. nicht infektiös. Sie benötigen zur Sporulation wenigstens drei Tage Luft, Feuchtigkeit und Wärme. Daher ist davon auszugehen, daß der Kontakt mit der Katze selbst kein Infektionsrisiko darstellt. Dieses besteht jedoch durch Kontakt mit Erdboden, in dem die Oozysten mindestens ein Jahr überleben können, wenn es bei ungenügender Hygiene zur oralen Aufnahme kommt. Welcher Infektionsweg (ob Zyste oder Oozyste) heutzutage der wichtigere ist, kann nicht entschieden werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Schweine in den sechziger Jahren eine Prävalenz der Infektion von ca. 90% aufwiesen, die heute durch veränderte Haltungsbedingungen wesentlich gesunken ist. In Österreich ist die Anzahl der infizierten Schweine von 13,7% im Jahre 1982 auf 9,9% im Jahre 1992 [1] gesunken. Damit könnte im Zusammenhang stehen, daß in den letzten zwei Jahrzehnten die Prävalenz bei Schwangeren von ca. 50% auf unter 30% gefallen ist [2].

* Herrn Dir. und Prof. i.R. Dr. Hans Werner zum 75. Geburtstag zugeeignet

Dr. Klaus Janitschke
Robert Koch-Institut, Parasitologie und Mykologie, Postfach 650280, D-13302 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 548–552 © Springer-Verlag 1999

K. Janitschke

Prenatal transmission of toxoplasma from mother to child

Summary

A report is given on the infection of pregnant women with Toxoplasma and on the laboratory diagnosis on mother, fetus and newborn. The next chapters deal with the consequences for the child and its chemotherapy. Prevention and problems of mother care are discussed in detail, as well as the infection as a notifiable one.

Key words

Toxoplasma-infection · Toxoplasmosis · Pregnancy · Mother care · Chemotherapy · Laboratory diagnosis

Eine sinkende Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter ist keineswegs ungeteilt positiv zu bewerten, denn damit steigt der Anteil der Frauen ohne Infektion und somit das Risiko einer Erstinfektion in der Schwangerschaft. Besteht dagegen bei Schwangeren eine ältere, vor der Gravidität entstandene und nun inaktive Infektion, so liegt auch eine Immunität und somit ein Schutz vor einem pränatalen Übergang des Erregers auf das ungeborene Kind vor.

„Eine sinkende Prävalenz der Infektion bei Frauen im gebärfähigen Alter erhöht das Risiko einer Erstinfektion in der Schwangerschaft."

Wie groß die Prävalenz von Schwangeren ist, ist somit Grundlage für die Abschätzung des Risikos von pränatalen Infektionen. Zwischen 34% (Baden-Württemberg) und 54% (Berlin) der Schwangeren sind infiziert [3, 4]. Worauf diese räumlich differierenden Unterschiede beruhen, ist nicht geklärt. Die ehemalige Annahme, daß der Unterschied im hohen Ausländeranteil an der Bevölkerung Berlins beruht, scheint spekulativ zu sein. Immerhin ist festzuhalten, daß bei uns die Hälfte bis zu Zweidrittel der Schwangeren keine Immunität besitzt und somit das Risiko einer Erstinfektion während der Gravidität besteht. Die Infektion verläuft auch bei Schwangeren in über neunzig Prozent der Fälle ohne Symptome, ist also als Erkrankung nicht erkennbar. Das steht im Gegensatz zu der Festlegung in der Mutterschaftsvorsorge, wobei es heißt, eine serologische Untersuchung kann vorgenommen werden bei „begründetem Verdacht auf Toxoplasmose".

Der Ausschuß Mutterschaftsrichtlinien der KBV legt dies jedenfalls klinisch aus, nur bei wenigen Frauen kommt es jedoch zur Erkrankung der Toxoplasmose. Ein Verdacht muß u.E. auch epidemiologisch begründet werden, da sehr viele Frauen rohes oder ungenügend erhitztes Fleisch essen und Kontakt mit Erdboden haben. Das wichtigste Argument für eine weitergehende Auslegung der Mutterschaftsrichtlinien ist, daß die meisten Schwangeren, die den Parasiten auf ihr Kind übertragen, keinerlei Krankheitszeichen aufwiesen. Es wird daher die Erweiterung der Mutterschaftsvorsorge auf alle Schwangeren, nicht nur auf die klinisch verdächtigen, gefordert. Das setzt eine qualitativ hochwertige Serodiagnostik voraus.

Serodiagnostik bei Frauen

Durch die Untersuchung von Serum auf spezifische Antikörper kann festgestellt werden, ob eine Infektion vorliegt oder nicht, und ob es sich um eine aktive oder inaktive handelt. Jahrzehntelang wurde dazu um Methoden und Interpretationen von Ergebnissen gestritten. Diese Diskussionen sind noch nicht ganz verstummt, belasten aber weiterhin das Vertrauen von einem Teil maßgeblicher Kreise in die Sicherheit der Serodiagnostik bei Schwangeren. Auch die INSTAND-Ringversuche zur externen Qualitätssicherung der Toxoplasmose-Serologie zeigen, daß es immer noch einzelne Laboratorien gibt, die Qualitätsanforderungen nicht erfüllen.

„Die Toxoplasma-Infektion verläuft bei Schwangeren in über neunzig Prozent der Fälle symptomlos und ist daher als Erkrankung nicht erkennbar."

Es müssen daher strikte Maßstäbe angelegt werden. Das vormalige Fachgebiet Klinische Parasitologie im RKI hat hierzu einen Schwerpunkt seiner Arbeit gesehen. Es wurde eine Methode zur stufenweisen Diagnostik entwickelt, die die Beratende Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" in ihre Empfehlungen zur Laboratoriumsdiagnostik übernommen hat und die auch in die GOÄ der KBV einflossen. Die Vorgehensweise wurde von der Kommission kürzlich an die aktuellen Verhältnisse angepaßt [5, 6]. Bei sorgfältiger und kritischer Vornahme der serologischen Teste dürften nahezu alle Fälle dahingehend abzuklären sein, ob eine Relevanz für die Schwangerschaft besteht oder nicht. Zur weiteren Sicherung der Qualität der Laboratoriumsuntersuchungen hat die Kommission die Einführung der Zulas-

sungs- und Chargenprüfpflicht für Toxoplasmose-Diagnostik durch das PEI erbeten, die am 6. Juli 1993 festgeschrieben wurde. Eine Zulassungspflicht für Toxoplasmose-Diagnostika besteht auch nach der In-vitro-Diagnostika Richtlinie der EU, die am 1.7.1998 erlassen wurde. Als Voraussetzung für die Erweiterung der Mutterschaftsvorsorge fordert die Kommission auch die erfolgreiche Pflichtteilnahme an INSTAND-Ringversuchen (Parasitenimmunologie I) zur externen Qualitätssicherung. Schließlich hat die Kommission eine Reihe von Beratungslaboratorien und ein Konsiliarlaboratorium benannt, die bei der Klärung von Problemfällen Hilfestellung leisten können [7].

Sehr hilfreich für die Klassifizierung von Infektionen ist auch eine Publikation der EU-Arbeitsgruppe „Konnatale Toxoplasmose" [8]. Wir sehen heutzutage keinen stichhaltigen Grund mehr, die Validität der Serodiagnostik der Toxoplasma-Infektion in Frage zu stellen, sofern die geforderten Qualitätsmaßstäbe angelegt werden.

Pränatale Übertragung

Wurde durch serodiagnostische Untersuchungen festgestellt, daß sich die Schwangere erstmalig mit Toxoplasmen infiziert hat, so besteht das Risiko der Übertragung des Parasiten auf das ungeborene Kind. Toxoplasmen können zu jedem Zeitpunkt der Gravidität übertragen werden und gehen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft in 4 bis 15% und in der zweiten Hälfte in ca. 60% der Fälle auf den Fetus über. Kommt es dadurch nicht zum Abort, so kann es zu schweren Schädigungen wie Enzephalitis, Hydrozephalus, intrazerebralen Verkalkungen oder Retinochorioiditis kommen. Je älter die Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Erstinfektion ist, um so mehr nimmt der Grad der Schädigungen des Kindes ab und das Risiko der Übertragung zu.

Für die Erkennung einer pränatalen Infektion hat die Kommission am RKI ebenfalls Empfehlungen erarbeitet. Klinisch ist eine Schädigung des Fetus ab der 22. Schwangerschaftswoche durch Ultraschall feststellbar. Labordiagnostisch kann Fruchtwasser mittels PCR auf Toxoplasma-DNS untersucht werden. Nur in Einzelfällen kann heute die zusätzliche Untersuchung von fötalem Blut empfohlen werden. Die Indikation zur PCR-Untersuchung muß sehr kritisch abgewogen werden. Dabei ist vor allem abzuklären, ob bei der Schwangeren eine Erstinfektion gesichert, wahrscheinlich oder möglich ist [8]. Weder ein positives noch ein negatives PCR-Ergebnis für sich allein läßt den Schluß zu, ob eine pränatale Infektion vorliegt oder nicht. Dazu bedarf es der Zusammenführung aller vorliegenden klinischen und labordiagnostischen Daten. Erst nach solcher kritischen Befundung des jeweiligen Einzelfalles kann das weitere Vorgehen hinsichtlich einer ggf. notwendigen Chemotherapie festgelegt werden.

Tabelle 1
Kalkulation der Anzahl jährlicher pränataler Toxoplasma-Infektionen in Deutschland

Lebendgeburten	800 000 pro Jahr
Erstinfektion der Schwangeren	5600
pränatale Übertragung (50%)	2800
Kinder mit schweren bis mittelgradigen Schädigungen (10%)	280
Schädigungen im weiteren Alter (50%)	1260
Insgesamt	**1540 Schädigungen pro Jahr**

„Je älter die Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Toxoplasmen-Infektion ist, desto geringer ist der Grad der Schädigung des Kindes, aber desto höher wird das Risiko der Übertragung."

Dies hat in einem eingehenden Gespräch mit einem erfahrenen Arzt zu geschehen, was besonders im Hinblick auf einen von der Schwangeren gewünschten Abort notwendig ist. Die Erfahrung zeigt, daß bei dieser Vorgehensweise ein wesentlicher Teil der Schwangeren nicht auf einen Abort besteht. Die in diesem Heft (Seite 610) genannte Liste der Beratungsstellen enthält neben denen zur Diagnostik auch solche, die bei klinischen und diagnostischen Problemen beratend helfen können [7].

Bei der Geburt können nur etwa 10% der infizierten Kinder klinisch erkannt werden. Bei den übrigen kann eine Infektion zunächst nur serologisch festgestellt werden, wozu die Beratende Kommission ebenfalls Empfehlungen erarbeitet hat (siehe auch Beitrag Seite 606 dieses Heftes) [5, 6]. Die Hälfte der zunächst klinisch stummen Fälle kann jedoch im Laufe der ersten ein bis drei Lebensjahrzehnte Erscheinungen wie Retinochorioiditis und mentale Retardierung entwickeln.

Häufigkeit pränataler Infektionen

Die Frage der Häufigkeit pränataler Toxoplasma-Infektionen in Deutschland wird seit langem kontrovers diskutiert. Die Beratende Kommission am RKI „Toxoplasmose und Schwangerschaft" hat aufgrund eigener Daten der Mitglieder sowie der Auswertung der Weltliteratur, besonders der Mitteleuropas, eine Häufigkeit von sieben pränatalen Toxoplasma-Infektionen pro 1000 Lebendgeburten errechnet [9] – daraus ergibt sich für Deutschland pro Jahr eine in Tabelle 1 dargestellte Kalkulation. Dieser Kalkulation steht jene des Ausschusses Mutterschaftsrichtlinien der KBV gegenüber. Sie geht von jährlich maximal 250 Fällen aus, wobei nur 100 Fälle eher realistisch seien [10].

Der o.g. Ausschuß argumentiert vor allem mit den Zahlen der gemeldeten Fälle pränataler Toxoplasma-Infektionen nach dem Bundesseuchengesetz. Diese

lagen in den Jahren 1986 bis 1990 bei jährlich 17 bis 15, dies ist ein erheblicher Unterschied zu der erwarteten Fallzahl. Tauchmann hat dies in einer Studie in Berlin näher untersucht [11]. Die Autorin kommt zu dem Schluß, daß eine Reihe von Meldungen nicht erfolgte und ein Teil der gemeldeten Fälle einer kritischen Prüfung nicht standhielt.

„Die Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am RKI geht in Deutschland von jährlich rund 1500 Schädigungen aufgrund pränataler Toxoplasma-Infektionen aus."

Das liegt nicht nur an der Meldemüdigkeit, sondern auch am Fehlen einer klaren Definition für eine pränatale Toxoplasmose. Durch die Falldefinition der o.g. EU-Arbeitsgruppe [8] ist aber nunmehr eine bessere Basis für die Meldungen gegeben.

Chemotherapie bei Mutter und Kind

Pränatale Toxoplasma-Infektionen können durch eine Chemotherapie verhindert werden, was z.B. bei einer pränatalen Rötelninfektion nicht möglich ist. Die Kommission hat auch hierzu Empfehlungen erarbeitet [5]. Danach sollte bis einschließlich der 15. Schwangerschaftswoche Spiramycin gegeben werden. Zur Vermeidung möglicher Risiken kann erst ab der 16. Woche über vier Wochen die Dreifachkombination Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folinsäure unter wöchentlicher Kontrolle des Blutbildes dargereicht werden. Bessere Erfolge durch eine längere Therapiedauer können nicht belegt werden. Nur im Falle der Infektion des Fetus sollte unter Wechsel der Einfach- mit der Dreifachmedikation bis zum Ende der Schwangerschaft behandelt werden. Kontrovers wurde auch hier mit dem Ausschuß Mutterschaftsrichtlinien der Prozentsatz eines Therapieerfolges diskutiert. Er geht von einer Rate von 50 bis 60% aus.

Daß eine Chemotherapie nicht alle Fälle von pränatalen Infektionen verhindern kann, muß hingenommen werden. Je früher eine Erstinfektion bei einer Schwangeren erkannt wird, um so erfolgreicher dürfte eine Chemotherapie sein. Das Bekämpfungsprogramm in Österreich zeigte, daß im Laufe seines 25jährigen Bestehens bei keiner Frau, die sich regelrecht der Diagnostik und Therapie unterzogen hatte, ein pränatal infiziertes Kind festgestellt werden konnte [12].

Diese Tatsache spricht eindeutig für ein Vorbeugeprogramm. Bei uns könnten unter Annahme eines Therapieerfolges von 80% mindestens 1232 Kinder bzw. spätere Erwachsene vor den Folgen einer pränatalen Infektion geschützt werden. Kam es jedoch durch das Versäumnis der regelrechten Untersuchung der Schwangeren oder durch andere Fehler zu einer pränatalen Infektion, so kann auch in diesen Fällen postnatal chemotherapeutisch behandelt werden. Bewährt hat sich dazu die zunächst vierwöchige Anwendung der Dreifachkombination Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folinsäure, anschließend kann ggf. mit Spiramycin therapiert werden.

Vorbeugung

Maßnahmen zur Vorbeugung einer Erstinfektion von Schwangeren sind ein unverzichtbarer Bestandteil der gesundheitlichen Aufklärung in der Schwangerenvorsorge. Die Schwangere sollte kein rohes oder ungenügend erhitztes Fleisch essen und sich nach dem Zubereiten von rohem Fleisch in der Küche gründlich die Hände waschen, dies gilt auch für das Arbeiten am oder im Erdboden.

Katzen können im Hause gelassen werden, sollten jedoch nur mit gekochtem Futter oder Pellets gefüttert werden. Ggf. vorhandene Katzentoiletten sind täglich durch andere Personen mit heißem Wasser zu reinigen. Frauen sollten sich möglichst kurz vor oder am Beginn einer Schwangerschaft ggf. auch während dieser auf Toxoplasma-Antikörper prüfen lassen. Darin sehen wir die wichtigste Vorbeugemaßnahme und fordern daher die Erweiterung der Mutterschaftsvorsorge auf alle Schwangeren. Hinweise auf Vorsorgemaßnahmen sind im Merkblatt für Ärzte „Toxoplasmose und Schwangerschaft" des RKI und des BgVV (siehe Beitrag Seite 606 dieses Heftes) [5] sowie in der Broschüre „Schwangerschaft" der BZgA und in Mitteilungen von Firmen der Diagnostikindustrie. In Österreich befindet sich ein entsprechender Beilagezettel im Mutterpaß.

„Die Kombination von Aufklärung und Screening ist als der effektivste Weg zur Senkung der Zahl pränataler Infektionen anzusehen."

Immer wieder wird die Frage diskutiert, ob an Stelle eines umfassenden serologischen Screenings von Schwangeren eine intensive Aufklärung ausreichen würde. Ein Effekt von Aufklärungsmaßnahmen ist sicher vorhanden, es kann jedoch nicht erwartet werden, daß allein damit die Zahl pränataler Infektionen deutlich gesenkt werden könnte. Die Kombination von Aufklärung und Screening ist als der effektivste Weg anzusehen.

Bekämpfungsprogramme

In einer Reihe von Ländern wird wiederholt die Frage der Einführung eines landesweiten Screenings der Schwangeren oder Neugeborenen diskutiert. Befürworter und Gegner bringen ihre Argumente vor, so daß bis auf wenige Ausnahmen keine Bekämpfungsprogramme etabliert werden konnten. Als erstes Land führte Österreich im Jahre 1975 das allgemeine Screening der Schwangeren ein. Lag in den 50er und 60er Jahren die Rate der pränatal infizierten Kinder bei 50 bis 70 auf 1000 Geburten, so beträgt sie heute ein bis zwei auf 10 000 Kinder. Die wenigen jetzt auftretenden Fälle pränataler Toxoplasmose sind, soweit bekannt, durchweg auf Fehler in der Vorsorge und Therapie zurückzuführen [11]. Der Rückgang der Prävalenz bei den Schwangeren in den letzten Jahren wird nicht als Argument gegen die Weiterführung des Screenings gesehen, da durch die Abnahme der Zahl immuner Schwangerer sich das Risiko der Erstinfektion während der Schwangerschaft vergrößert. Frankreich führte im Jahre 1978 das allgemeine Screening der Heiratswilligen bzw. Schwangeren ein. Daten über die Effektivität des Programms wurden jedoch nicht erhoben.

Die Einführung des Screenings in der DDR im Jahre 1985 war damals politisch gewollt. Es sollte die Säuglingssterblichkeit deutlich gesenkt werden, und als Ursache dafür galt auch die Toxoplasmose. Unter den Bedingungen eines zentral organisierten Staates wurde ein wohldurchdachtes System der Schwangeren- und Kindervorsorge aufgebaut. Bis 1989 verblieb jedoch nur eine relative kurze Zeit, so daß sich erst ca. die Hälfte der Schwangeren dem Screening unterzog. Die Erfahrungen aus diesen Programmen sind in die Arbeiten der BGA/RKI-Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" eingeflossen.

In Dänemark gibt es seit Juni 1998 ein allgemeines Screening der Neugeborenen auf pränatale Toxoplasma-Infektionen.

Mutterschafts-Richtlinien

In der alten und neuen Bundesrepublik Deutschland gelten die Mutterschafts-Richtlinien. Sie besagen, daß wenn ein Arzt bei einer Schwangeren einen begründeten Verdacht auf Toxoplasmose hat, so kann eine Untersuchung auf Antikörper vorgenommen und nach den Richtlinien abgerechnet werden. Die KBV legt den begründeten Verdacht klinisch aus, jedoch verlaufen über 90% der Erstinfektionen klinisch unauffällig. Dennoch kommt es in der Hälfte der Fälle zu einer pränatalen Übertragung. Das Risiko einer Erstinfektion geht vom Rohfleischverzehr und vom Kontakt mit Erdboden aus. Daher ist nach unserer Ansicht die Formulierung „begründeter Verdacht" auch epidemiologisch auszulegen. Die Kommission fordert seit 1991 die Erweiterung der Mutterschafts-Richtlinien. Dem steht die Auffassung des zuständigen Ausschusses der KBV entgegen, die ihre Ablehnung unserer Vorschläge u.a. mit Zahlen über die Prävalenz der Infektion begründet, die auf ungenügenden Literaturstudien basiert; sie verstieg sich bis zu der Äußerung, daß ein Toxoplasmose-Screening unethisch sei, weil der Schaden größer als der Nutzen sei [12]. Die Kosten-Nutzen-Kalkulation unserer Kommission ergab einen 2,6fach höheren Nutzen durch Screening und ggf. Behandlung der Schwangeren. Um eine sichere Datenbasis über Prävalenz zu schaffen, hat die Kommission eine Studie an Neugeborenen vorgeschlagen. Durch widerstreitende Diskussionen konnte das Projekt nicht in Angriff genommen werden. Ein solches Programm besäße derzeit keine gesundheitspolitische Priorität, heißt es.

Aktuelle Situation

Die Forderung der Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" hinsichtlich der Ausdehnung der Mutterschafts-Richtlinien auf alle Schwangeren wird weiter erhoben. Die KBV antwortete darauf mit ihrer Entscheidung, Toxoplasmose-Untersuchungen, sofern sie nicht unter die begrenzten Mutterschafts-Richtlinien fallen, in die IGEL-Liste aufzunehmen. Danach sollen die Schwangeren die Untersuchungen als individuelle gesundheitliche Eigenleistung selbst bezahlen.

Die Konnatale Toxoplasmose ist als Erkrankung und Tod in der Liste der meldepflichtigen Krankheiten im Bundesseuchengesetz aufgeführt. Im Entwurf des Infektionsschutzgesetzes ist sie ebenfalls aufgenommen mit der Begründung, daß die Toxoplasmose in der Zoonosenrichtlinie der EU enthalten ist. Die Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft hält es für notwendig, daß die Infektion in das Gesetz übernommen wird. Man erwartet, daß damit verläßliche Daten über die Häufigkeit der pränatalen Toxoplasmose gewonnen werden können. Grundlage für die Meldung ist eine klare Falldefinition, die vorgeschlagen wurde. Diese stützt sich im einzelnen, zu entscheidenden Fall auf die Klassifikation und Falldefinition der Arbeitsgruppe Konnatale Toxoplasmose der EU [8]. Darin wird aufgeführt, bei welchen klinischen und serologischen Fakten eine Infektion bei einer Schwangeren bzw. bei einem Neugeborenen gesichert, wahrscheinlich bzw. möglich ist oder als unwahrscheinlich gilt bzw. ausgeschlossen ist. Es wird vorgeschlagen, daß die nach dem Infektionsschutzgesetz eingehenden Meldungen von Fällen pränataler Toxoplasmose durch erfahrene Experten hinsichtlich der Meldekriterien beurteilt werden. Dadurch wäre es möglich, gesicherte Daten über die Häufigkeit von Fällen zu erhalten, um damit auch die Wirkung gesundheitlicher Vorsorgemaßnahmen beurteilen zu können.

Weitere Hinweise

In diesem Heft finden Sie zum Thema Toxoplasmose weitere Beiträge in der Rubrik Bekanntmachungen (Seite 606ff.).

Literatur

1. Edelhofer R (1994) **Prevalance of antibodies against Toxoplasma gondii in pigs in Austria – an evaluation of data from 1982 and 1992.** Parasit Res 80: 642–644
2. Aspöck H, Pollak A (1992) **Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria.** Scand J Inf Dis [Suppl] 84: 32–38
3. Hlobil H, Gültig K, Naser K, Nötzel K (1992) **Konnatale Toxoplasma-Infektionen in Baden-Württemberg.** Klin Lab 38: 67a–68b
4. Janitschke K, Busch W, Kellershofen C (1988) **Untersuchungen zur Anwendbarkeit der direkten Agglutination zur Toxoplasmose-Überwachung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge.** Imm Inf 16: 189–191
5. Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1999) **Toxoplasmose bei Mutter und Kind. Erkennung, Behandlung und Verhütung.** Merkblatt Bundesgesundhbl 42: 606–609
6. Janitschke K, Hlobil H (1998) **Aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper bei Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern.** J Lab Med 22: 495–498
7. Robert Koch-Institut (1999) **Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und der Kindervorsorge.** Bundesgesundhbl 42: 610–611
8. Robert Koch-Institut (1997) **Klassifizierung und Falldefinition pränataler Toxoplasma-Infektionen. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis.** Bundesgesundhbl 40: 507–508
9. Janitschke K (1996) **Toxoplasmose-Vorsorge bei Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland.** Mitt Österr Ges Tropenmed Parasit 18: 19–24
10. Abholz HH (1993) **Toxoplasmosescreening in der Schwangerschaft: mehr Schaden als Nutzen.** Gesundh Wes 55: 410–413
11. Tauchmann C (1986) **Erfahrungen mit der Meldepflicht von Connataler Toxoplasmose – Eine kritische Analyse über die von 1980–1984 nach dem Bundesseuchengesetz gemeldeten Fälle am Beispiel von Berlin West.** Med Diss FU Berlin
12. Aspöck H (1996) **Österreichs Beitrag zur Toxoplasmose-Forschung und 20 Jahre Toxoplasmose-Überwachung in Österreich.** Mitt Österr Ges Tropenmed Parasit 18: 1–18

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 553–557 © Springer-Verlag 1999

U. Marcus · Robert Koch-Institut, Berlin

AIDS und HIV-Infektionen bei Frauen und Kindern in Deutschland

Zusammenfassung

Der Anteil von Frauen an den HIV-Infizierten und AIDS-Patienten in Deutschland ist – wie in anderen Industriestaaten – deutlich geringer als der der Männer. Die unterschiedliche Betroffenheit von Frauen in den Industrie- und Entwicklungsländern ist auf soziale, kulturelle und ökonomische Ursachen zurückzuführen. Im Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland hat der Anteil von Frauen an den Infizierten langsam, aber stetig zugenommen und liegt derzeit bei etwa 20%. Auch die Infektionsrisiken haben sich gewandelt: Anfangs war die Mehrheit der weiblichen Infizierten i.v. drogenabhängig, seit Anfang der neunziger Jahre ist der heterosexuelle Übertragungsweg der bedeutendste Infektionsweg. Trotz der zahlenmäßigen Zunahme HIV-infizierter Frauen sank die Zahl perinatal mit HIV infizierter Kinder in den vergangenen fünf Jahren. Dies ist auf eine Kombination medikamentöser Prophylaxe und geburtshilflicher Maßnahmen zurückzuführen, die sich in Deutschland seit 1994 als Standardvorgehen etabliert haben. Mit diesem Vorgehen konnte das Übertragungsrisiko von Mutter zu Kind auf unter 2% gesenkt werden. Da die Maßnahmen nur bei Kenntnis der HIV-Infektion der Mutter eingesetzt werden können, sollte möglichst allen Schwangeren ein HIV-Antikörpertest mit entsprechender Aufklärung und Beratung angeboten werden.

Die HIV-Epidemie in Deutschland ist nach wie vor eine von Männern dominierte Epidemie, obwohl sich der Anteil der Frauen an den HIV-Infizierten und an AIDS Erkrankten im Laufe der Jahre kontinuierlich erhöht hat. Die männliche Dominanz ist Folge der weitgehenden Beschränkung der HIV-Epidemie auf bestimmte Betroffenengruppen, die, wie homosexuelle Männer und Hämophile, quasi definitionsgemäß nur Männer umfassen, oder, wie intravenöse Drogengebraucher, in ihrer Zusammensetzung mehrheitlich von Männern gestellt werden.

Weibliche Homosexuelle tragen ein offenbar vernachlässigbar geringes Risiko, sich bei gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten mit HIV zu infizieren – vermutlich, weil in der Regel nur geringe Mengen an potentiell infektiösen Körperflüssigkeiten ausgetauscht werden und/oder unspezifische Protektivfaktoren wie z.B. der saure pH-Wert des Scheidensekretes stärker zum Tragen kommen.

Unterschiedliche Betroffenheit von Frauen in Industrie- und Entwicklungsländern

Weibliche Prostituierte, die in vielen Ländern die am stärksten durch HIV gefährdete Gruppe darstellen (HIV-Prävalenzen von 50 bis 80% sind in vielen Regionen bzw. Städten Schwarzafrikas und Südostasiens keine Seltenheit), sind in Deutschland bislang kaum von der HIV-Epidemie betroffen, es sei denn, es handelt sich um drogengebrauchende Beschaffungsprostituierte. Ursache hierfür dürfte die größere Professionalisierung des Prostitutionssektors in den westlichen Industriestaaten sein, die mit einem größeren Selbstbewußtsein und einer stärkeren Fähigkeit zur Durchsetzung eigener Schutzinteressen gegenüber den Freiern einhergeht und es den Frauen eher ermöglicht, auf der Verwendung von Kondomen zu bestehen.

„Obwohl HIV spätestens seit Mitte der achtziger Jahre im Bereich der Beschaffungsprostitution präsent ist, war dies bislang offenbar nicht ausreichend, um eine eigenständige heterosexuelle Epidemie zu starten."

Außerdem gibt es offenbar weitere soziale und kulturelle Unterschiede zwischen den Industriestaaten und Entwicklungsländern, die sich auf die durchschnittlichen Frequenzen von Prostitutionskontakten auswirken und damit die Ausbreitungsbedingungen für Erreger wie HIV beeinflussen. Diese Un-

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut, Postfach 650280,
D-13302 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 553–557 © Springer-Verlag 1999

U. Marcus

AIDS and HIV infections in women and children in Germany

Summary

The proportion of women among people with HIV infection and AIDS in Germany is considerably smaller than the proportion of men. The differential extent of the HIV epidemic in women in developed and developing countries is caused by certain social, cultural and economic conditions. During the course of the HIV epidemic in Germany the proportion of females among the infected persons has increased slowly, but steadily and has reached 20% by now. Also the transmission risks have changed. In the beginning of the epidemic the majority of women with HIV infection were IDU (intravenous drug users), since the nineties the majority has been infected by heterosexual intercourse. Despite the increase of HIV infected females the number of perinatally infected children has been decreasing in the last five years. This is because a combination of antiretroviral prophylactic therapy with primary cesarean section as the mode of delivery has been established as the standard procedure in Germany. With this procedure the transmission risk from mother to children declined to below 2%. Because these measures can only be used, if the HIV status of the pregnant women is known, HIV antibody testing with adequate counselling should be offered to all pregnant women.

terschiede hängen u.a. mit der starken Binnenmigration in Entwicklungsländern zusammen, die zur Trennung der Arbeiter von ihren Familien führt, aber auch – paradoxerweise – mit einer konservativen Sexualmoral, die es „anständigen" jungen Frauen nicht gestattet, vorehelichen Geschlechtsverkehr zu praktizieren, während es jungen Männern in der Regel erlaubt ist, ihre ersten sexuellen Erfahrungen mit Prostituierten zu machen.

Eine wichtige Rolle spielt die generell größere ökonomische Abhängigkeit der Frauen von Männern auch außerhalb des unmittelbaren Prostitutionskontextes. Für junge Frauen stellen sexuelle Beziehungen zu älteren, ökonomische Sicherheit bietenden Männern oft eine überlebensnotwendige Form der Existenzsicherung dar. Sexuelle Beziehungen mit großen Altersunterschieden erlauben eine raschere Ausbreitung sexuell übertragbarer Erreger, während geringere Altersdifferenzen in den westlichen Industriestaaten zu Alterskohorteneffekten führen, bei denen die jeweils nachwachsenden Altersgruppen zunächst relativ niedrige Infektionsprävalenzen aufweisen.

Eine nicht unwichtige Rolle dürften darüber hinaus die geringere Belastung der im Prostitutionsbereich arbeitenden Frauen mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen spielen, die hierzulande schneller erkannt und wirksamer therapiert werden.

Veränderung der Infektionsrisiken von Frauen im Verlauf der HIV-Epidemie

Die Infektionsrisiken von Frauen haben sich im Laufe der Epidemie deutlich gewandelt: bis zum Beginn der neunziger Jahre stellten aktuell oder ehemals drogengebrauchende Frauen die Mehrheit der weiblichen AIDS-Patienten dar. Bis einschließlich 1990 lag der Anteil von Frauen an allen AIDS-Patienten noch unter 10%. Bei den insgesamt noch relativ niedrigen Fallzahlen spielten transfusionsbedingte HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in diesen Jahren auch noch eine anteilsmäßig wichtige Rolle [1] (Abb. 1).

Bei den Infektionsrisiken der männlichen Partner, von denen die Frauen mit heterosexuellen Kontakten ihre HIV-Infektion erworben haben, geht erwartungsgemäß ebenfalls das Risiko über Blut und Blutprodukte zurück. Keine eindeutigen Auf- oder Abwärtstrends zeigen sich bislang bezüglich des Anteils der Frauen, die sich über bisexuelle Partner, drogengebrauchende Partner oder Partner aus Entwicklungsländern infizieren bzw. deren einheimische Partner sich ihrerseits auf heterosexuellem Wege infiziert haben (10 bis 20% drogengebrauchende Partner, 5 bis 10% Partner aus Entwicklungsländern, ca. 5% Partner mit heterosexuellem Risiko).

„Bei Frauen hat das Infektionsrisiko über heterosexuelle Kontakte zugenommen."

Kontinuierlich hat allerdings in den vergangenen Jahren der Anteil an Frauen zugenommen, die über das mögliche Infektionsrisiko ihres als Infektionsquelle in Frage kommenden Partners keine Aussagen machen können oder wollen (Abb. 2).

Bei den HIV-Neudiagnosen stellen Frauen inzwischen 20% der Meldungen. Dieser Anteil wurde Anfang der neunziger Jahre erreicht und hat sich seitdem nicht mehr wesentlich gesteigert. An Infektionsrisiken liegen bei den Neudiagnosen heterosexuelle Kontakte und Herkunft aus Hochprävalenzregionen in Entwicklungsländern gleichermaßen vor, die Gruppe der über i.v.-Drogengebrauch infizierten Frauen ist mittlerweile auf den dritten Platz zurückgefallen (Abb. 3, 4).

HIV-Infektionen bei Frauen und Mutter-Kind-Übertragung

Das Durchschnittsalter der infizierten und erkrankten Frauen liegt deutlich niedriger als bei Männern, was mit dem im Vergleich zu heterosexuellen STD-Epidemien höheren Durchschnittsalter der homosexuellen HIV-Infizierten und dem relativ niedrigen Alter der infizierten i.v.-Drogenabhängigen in Europa erklärbar ist.

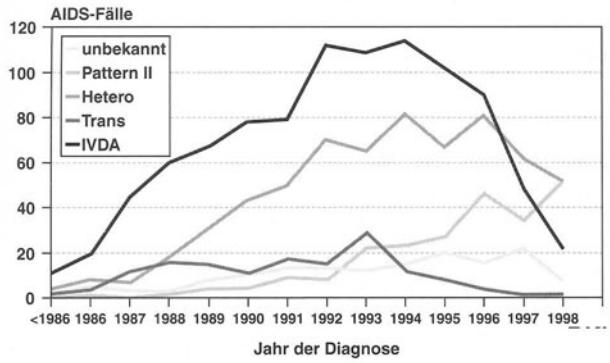


Abb. 1 ▲ **AIDS-Fälle bei Frauen in Deutschland nach Infektionsrisiko und Jahr der Diagnose**

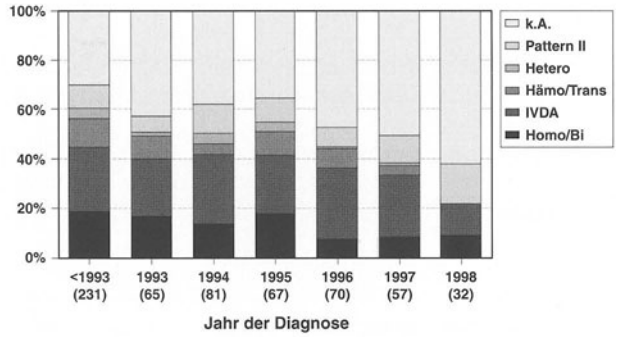


Abb. 2 ▲ **Risiko des männlichen Partners bei weiblichen AIDS-Patienten, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben, im Zeitverlauf**

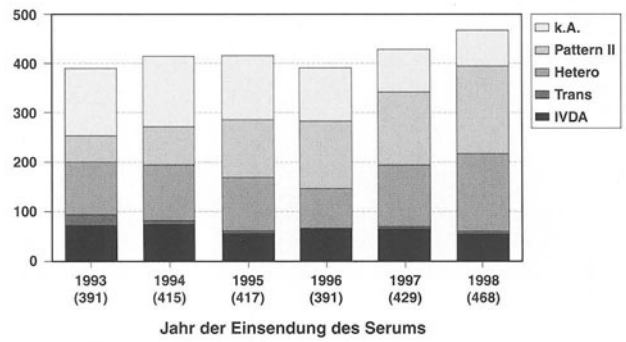


Abb. 3 ▲ **Infektionsrisiken bei weiblichen HIV-Infizierten in Deutschland im Zeitverlauf seit 1993. Aufgeführt sind nur die von den meldenden Labors explizit als Erstdiagnosen bezeichneten Befunde**
k.A.=keine Angaben, Pattern II=Herkunft aus Hochprävalenzregion, Trans=Transfusionsempfänger, IVDA=intravenös Drogenabhängige

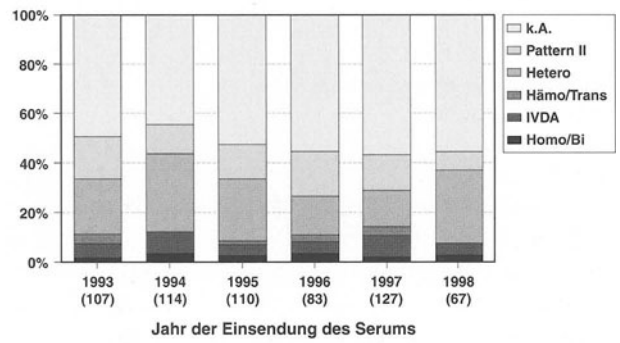


Abb. 4 ▲ **Risiko des männlichen Partners von Frauen, die sich auf heterosexuellem Wege infiziert haben. Aufgeführt sind HIV-Erstdiagnosen seit 1993**

Bei einer steigenden Zahl HIV-infizierter junger Frauen im gebärfähigen Alter müßte man eigentlich auch mit einer zunehmenden Zahl von Mutter-Kind-Übertragungen der HIV-Infektion rechnen. Entgegen dieser Erwartung geht die Zahl der HIV-Infektionen bei Kindern zurück. Generell besitzt die Mutter-Kind-Übertragung in den westlichen Industrienationen einen viel geringeren Stellenwert als in Entwicklungsländern – zum einen wegen des geringeren Frauenanteils an den Infizierten, zum anderen wegen der niedrigeren Reproduktionsrate, die bei den zuerst betroffenen Gruppen von Frauen, i.v. Drogenabhängigen und Transfusionsempfängerinnen, nochmals niedriger liegt als in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung.

Das in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre häufig aufgrund mangelnder Daten noch überschätzte Mutter-Kind-Übertragungsrisiko und die fehlenden Therapiemöglichkeiten bewegten anfangs die Mehrzahl der HIV-infizierten Frauen, bei denen eine HIV-Infektion bereits vor einer Schwangerschaft bekannt war oder während der Schwangerschaft entdeckt wurde, zum Abbruch der Schwangerschaft. Die Skrupel der Schwangeren wurden durch sozialen Druck der Umgebung und oftmals auch der betreuenden Frauenärzte in Richtung auf eine Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch zusätzlich noch verstärkt. Spätestens ab Anfang 1994 änderte sich die Situation durch die Erkenntnis, daß eine antiretrovirale Therapie mit Zidovudin während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in den ersten Lebenswochen das Übertragungsrisiko deutlich senken konnte.

„Mit den verfügbaren Maßnahmen zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung könnten HIV-Infektionen bei Kindern fast vollständig vermieden werden."

Zeitgleich ergaben retrospektive Analysen der Mutter-Kind-Übertragungsraten in Deutschland, daß die frühzeitige Kaiserschnittentbindung am wehenfreien Uterus ebenfalls eine deutliche Senkung der Mutter-Kind-Übertragungsrate bewirkte. Schon lange bevor sich diese Erkenntnis in den internationalen Diskussionen durchsetzen konnte, etablierte sich in Deutschland die Kombination von Zidovudin-Prophylaxe und frühzeitiger Sektio als Behandlungs- und Entbindungsstandard, mit dem die Mutter-Kind-Übertragungsrate auf unter 2% gesenkt wurde [2] (siehe auch

Tabelle 1
HIV-Untersuchungen vor und während der Schwangerschaft
Abgleich mit den Daten der AUT-Programme in Berlin und Niedersachsen

AUT-Untersuchungszeitraum	**Berlin**		**Niedersachsen**	
	1.01.93–31.12.97		**1.03.93–31.12.97**	
Positivrate	81/141.149 (0,57/1.000)		51/375.714 (0,14/1.000)	
			Nur Hannover	
HIV-Status bei Geburt bekannt	66/81 (81%)		15/23 (65%)	
Bekannt vor Schwangerschaft		35/66		3/15
Entdeckt während Schwangerschaft		29/66		12/15
Serokonversion während Schwangerschaft		3		
Entdeckt nach Entbindung				2/23
Diagnosedatum unbekannt		2		2
Infektionsrisiken				
IVDA		35		4
Hetero		15		3
Herkunft aus Hochprävalenzgebiet		6		12
Bluttransfusion		5		0
unbekannt		5		0

AUT-Positivrate in Bayern 1995/96: 34/182.808 (0,19/1.000)
Davon München: 19/33.512 (0,57/1.000)

Beitrag von A. Schäfer et al. in diesem Heft).

Mit diesem Vorgehen könnte theoretisch die Mutter-Kind-Übertragung in Deutschland nahezu eliminiert werden, vorausgesetzt, Schwangerschaften HIV-infizierter Frauen werden rechtzeitig erkannt. In den deutschen Mutterschaftsrichtlinien wird die Durchführung eines HIV-Antikörpertestes in der Schwangerschaft empfohlen. Diese Empfehlung wird jedoch nicht hundertprozentig befolgt, und oftmals findet die ebenfalls empfohlene Beratung und Aufklärung der Schwangeren nicht statt, so daß ein Teil der Untersuchungen ohne explizite Ankündigung und Kenntnis der Schwangeren durchgeführt wird.

Die in zwei Bundesländern, Berlin und Niedersachsen, durchgeführten AUT-Studien (AUT=anonyme, unverknüpfbare Testung) bei denen Proben, die zum Neugeborenenscreening auf Stoffwechselkrankheiten gewonnen werden, anonymisiert und auf HIV-Antikörper untersucht werden, erlauben einen Abgleich zwischen den bei den Behandlungszentren bekannten HIV-Schwangerschaften und der Gesamtzahl der HIV-Schwangerschaften. Dieser Abgleich zeigt, daß in Berlin ca. 80%, in der niedersächsischen Landeshauptstadt Hannover ca. 65%, der HIV-Schwangerschaften bekannt sind (Tabelle 1). Hochgerechnet auf ganz Deutschland kann man damit rechnen, daß in ungefähr 70% der Schwanger-

Tabelle 2
Abschätzung der in Deutschland jährlich geborenen HIV-infizierten Kinder

Geschätzte Zahl ausgetragener Schwangerschaften HIV-positiver Mütter/Jahr	80–100
Davon HIV-Status vor oder während Schwangerschaft bekannt	~70%
Geschätzte Zahl nicht rechtzeitig erkannter HIV-Schwangerschaften/Jahr	<30
Geschätzte Zahl peripartal infizierter Kinder	<10
Vergleichswerte in anderen Ländern	
HIV-Status der Mutter bei Entbindung bekannt	
Großbritannien 1995/96:	23%
London 1995/96:	23%
Schottland 1995/96:	37%
USA (Louisiana, Michigan, New Jersey, South Carolina) 1996:	81% [3, 4]

Tabelle 3
Meldungen gemäß Laborberichtsverordnung* mit Angabe des Übertragunsgrisikos Mutter-Kind

	1994	1995	1996	1997	1998
Alle Meldungen unter Ausschluß erkennbarer Doppelmeldungen	97	69	63	50	52
Definitive Erstmeldung	74	52	52	33	25
0–11 Monate	68	43	36	26	21
1–4 Jahre	3	9	8	6	3
5–9 Jahre	3	–	3	1	1
10–12 Jahre	–	–	4	–	–

** Grundsätzliche Problematik bei den Labormeldungen ist der nicht vollständig erkennbare Anteil von Doppelmeldungen. Bei den Meldungen über Kinder im Alter von 0–ca. 18 Monaten kommt als zusätzliches Problem hinzu, daß der Antikörpernachweis gemeldet wird, nicht die Infektion!*

schaften HIV-infizierter Frauen die HIV-Infektion der Schwangeren entweder bereits vor der Schwangerschaft bekannt war oder bei entsprechenden Untersuchungen in der Schwangerschaft entdeckt wird. Falls diese Annahme zutrifft, müßte die Zahl der jährlich mit HIV-Infektionen geborenen Kinder unter zehn liegen (Tabelle 2).

Die Datenquelle, die man zur Validierung dieser Abschätzung heranziehen sollte, die Labormeldepflicht, versagt bisher in diesem Zusammenhang, weil sie lediglich die Meldung positiver Antikörperbefunde vorsieht, die jedoch beim Neugeborenen einer HIV-infizierten Mutter bis zum Alter von 15 bis 18 Monaten keine Aussage zum Infektionsstatus des Kindes zulassen. Es bleibt daher weitgehend unklar, was sich hinter den Meldungen positiver Antikörperbefunde von Neugeborenen im ersten Lebensjahr verbirgt. Erstmeldungen von Kindern in höheren Altersgruppen spiegeln bei perinatalem Infektionsrisiko hingegen mit großer Wahrscheinlichkeit diejenigen Kinder wider, bei denen die HIV-Infektion der Mutter erst nach der Entbindung bekannt wurde und/oder die klinisch auffällig werden. Die Zahl der Erstmeldungen perinatal HIV-infizierter Kinder im Alter zwischen einem und neun Jahren sank von elf im Jahre 1996 auf vier im Jahre 1998 (Tabelle 3).

Fazit für die Praxis

Trotz steigendem Anteil von Frauen an den HIV-Infizierten kann die Mutter-Kind-Übertragung von HIV-positiven Frauen mit Kinderwunsch durch eine Kombination von antiretroviraler Prophylaxe und primärer Kaiserschnittentbindung auf unter 2% reduziert werden. Beide Maßnahmen können nur greifen, wenn die HIV-Infektion der Schwangeren bekannt ist. Spätestens im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen sollte daher jeder Schwangeren angeboten werden, einen HIV-Test durchzuführen. Dieses Angebot muß von einer qualifizierten Aufklärung und Beratung begleitet sein.

Literatur

1. AIDS/HIV Quartals- und Jahresberichte des Robert Koch-Instituts
2. Grosch-Wörner I, Arasteh K, Brockmeyer N, Friese K et al. (1998) **Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft (Stand Mai/Juni 1998).** URL: http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/AZ.HTM
3. Nicoll A, McGarrigle C, Brady AR et al. (1998) **Epidemiology and detection of HIV-1 among pregnant women in the United Kingdom: results from national surveillance 1988–96.** BMJ 316: 253–258
4. CDC (1998) **Success in implementing PHS guidelines to reduce perinatal transmission of HIV – 1993, 1995, and 1996.** MMWR 47: 688–691

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 558–561 © Springer-Verlag 1999

H. Hof · Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Mannheim

Listeriose

Was Ärzte über Infektionsrisiken und Erkrankung wissen sollten

Der Kontakt mit Listerien, auch mit pathogenen Vertretern dieser Spezies, ist häufig. Die Listeriose ist selten. Meist erkranken abwehrgeschwächte Personen, aber auch Schwangere haben ein zwölffach höheres Risiko zu erkranken als die Durchschnittsbevölkerung. Erworben wird die Listerien-Infektion meist durch kontaminierte Lebensmittel oder selten auch bereits kongenital.

Erreger

Listerien sind grampositive Stäbchenbakterien aus der Umwelt, die bei den üblichen Außentemperaturen Geißeln produzieren, nicht aber bei 37°C im Körper. Mittels biochemischer und molekularbiologischer Methoden lassen sich mehrere Arten unterscheiden, wovon eigentlich – bis auf ganz wenige Ausnahmen – nur *Listeria monocytogenes* für den Menschen gefährlich werden kann. Innerhalb der Art *L. monocytogenes* können Variationen der Zuckermoleküle in den Teichonsäuren der Oberfläche vom Immunsystem als Antigene erkannt werden, so daß mehrere Serovarietäten unterschieden werden. Obwohl in Einzelfällen verschiedene Serovarietäten beim Menschen Krankheit erzeugen können, sind vorwiegend Bakterien der Serovare 1, 2 und 4 zu finden. Die einzelnen Stämme können sich aber erheblich in ihrem Besatz von Virulenzfaktoren unterscheiden. Als Hauptvirulenzfaktor wird das Listeriolysin, ein Hämolysin, angesehen. Diese genetisch kodierte Eigenschaft sitzt mit anderen Virulenzfaktoren gekoppelt auf einem kompakten Virulenzkluster, einer sogenannten Pathogenitätsinsel.

Neben *L.monocytogenes* gibt es eine ganze Reihe von apathogenen Listerienarten, denen diese Virulenzfaktoren fehlen.

Natürliches Habitat

Listerien sind in der Erde heimisch und können dort auch unter unwirtlichen osmotischen Bedingungen überleben; wie andere grampositive Bakterien sind sie anfällig gegen UV-Licht. Auf feuchten, abgestorbenen Pflanzen halten und vermehren sie sich gut, ebenso in verdorbenem Silofutter. Sie sind auch auf vielen lebenden Pflanzen, die mit Erde kontaminiert sind, zu finden. Folglich sind Salate, Kohl und viele andere Gemüsearten sowie Pilze in hohem Maße behaftet. Allerdings gehört die weit überwiegende Anzahl der vorhandenen Listerien zu den apathogenen Arten.

Auch Tiere nehmen die Listerien auf und beherbergen sie in ihrem Darm, von wo sie wieder in die Umgebung weitergegeben werden. Tierische Produkte wie Milch und Fleisch können daher sowohl fäkal, z.B. aufgrund mangelhafter Stallhygiene, als auch über die Umwelt kontaminiert werden.

Kontamination von Lebensmitteln

Eine Kontamination von Lebensmitteln mit Listerien kann während verschiedenen Stufen der Gewinnung und Bearbeitung erfolgen. Insbesondere Lebensmittel tierischer Herkunft wie Rohmilch und rohes Fleisch können während der Gewinnung, z.B. beim Melken oder beim Schlachten, kontaminiert werden. Daher ist nicht auszuschließen, daß bei Käse, der aus Rohmilch hergestellt wird, eine Kontamination der Ausgangsmilch die Ursache für das Vorkommen von Listerien im Endprodukt ist.

Bei Käse, der aus wärmebehandelter Milch hergestellt wird, werden die Listerien bei einer ordnungsgemäß durchgeführten Pasteurisierung abgetötet. Bei mangelnder Hygiene im Bearbeitungsprozeß ergeben sich jedoch nach der Wärmebehandlung erneute Kontaminationsmöglichkeiten für das Produkt. Meist erfolgt die für eine Infektionsübertragung relevante Kontamination von Käse erst bei der Reifung über eine Besiedlung der Rinde; in Käsesorten mit einer weichen, schmierigen Rinde wie Romadur, Brie, Roquefort u.a.m. können sich Listerien im Laufe der Reifung mas-

Prof. Dr.med. H.Hof
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Fakultät für Klin. Medizin Mannheim der
Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim,
D-68167 Mannheim

Übersicht 1
Welche Nahrungsmittel sind ziemlich sicher (sofern keine nachträgliche Kontamination erfolgt)?

- Konserven
- Abgekochte und erhitzte Speisen
- Pasteurisierte Milch
- Hartkäse
- Joghurt (aus Industrieproduktion)
- Schokolade
- Kekse
- Marmelade
- Rohe Karotten
- Rohe Äpfel
- Rohe Tomaten

Übersicht 2
Welche Nahrungsmittel sind besonders risikobehaftet?

- An- oder aufgeschnittene (Brüh-)Wurst, Salami, Wurst- und Fleischpasteten
- Rohes Fleisch (Tartar), speziell Hühnerfleisch
- Rohe (unpasteurisierte) Milch und deren Produkte
- Weichkäse wie Romadur, Roquefort, Camembert, Brie, etc. (vor allem die Rinde davon)
- Sauermilch-, Schafs- und Ziegenfrischkäse (Ricotta, Feta)
- Räucherfisch
- Muscheln und andere Meeresfrüchte
- Grüner, schlecht gewaschener Salat

siv vermehren. Sie sind somit nicht gleichmäßig über die gesamte Fläche, sondern vielmehr in Mikrokolonien punktuell verteilt. Diese nachträgliche Kontamination kann nicht nur bei Käse, sondern auch bei anderen tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln erfolgen. Beispiele für mangelnde Hygiene sind unsaubere Maschinenteile im Lebensmittelherstellungsbetrieb, schlecht oder zu selten gereinigte Aufschnittmaschinen im Lebensmittelhandel und Mängel in der persönlichen Hygiene von Mitarbeitern.

Die Überlebens- und Vermehrungsfähigkeit von Listerien in Lebensmitteln ist von der technologischen Behandlung bzw. dem Herstellungsverfahren abhängig. Kochen, Braten, Sterilisieren und Pasteurisieren tötet die Bakterien ab. In Lebensmitteln, die wenig Wasser, viel Salz oder Konservierungsstoffe enthalten oder sehr sauer sind (z.B. Sauerkraut, Mixed Pickles und Joghurt), ist eine Vermehrung nur noch verzögert oder überhaupt nicht mehr möglich. Gute Wachstumsmöglichkeiten im Vergleich zu konkurrierenden Keimen haben Listerien bei reduziertem Sauerstoffangebot (z.B. in vakuumverpackten Brühwürsten, Lachs und Räucherfisch) und langen Lagerzeiten der Lebensmittel unter Kühlung.

Sofern keine Oberflächenkontamination oder nachträgliche Kontamination nach Öffnung der Verpackung erfolgt, sind einige Lebensmittel weitgehendst frei von Listerien (Übersicht 1). Bei unbehandelten Lebensmitteln ist das Risiko z.B. bei Karotten, Tomaten und saurem Obst wie Äpfel und Birnen äußerst gering, zumal wenn durch Waschen oder Schälen eine eventuelle Oberflächenkontamination entfernt wird. Andererseits sind viele Speisen tierischen und pflanzlichen Ursprungs mit diesen Bakterien behaftet (Übersicht 2). Die Häufigkeit, mit der der Nachweis von Listerien in einem Lebensmittel gelingt, ist dabei recht unterschiedlich. (Tabelle 1).

Intrazelluläre Vermehrung

Pathogene Listerien können nicht nur extrazellulär auf organischem Material, sondern sogar innerhalb von lebenden Wirtszellen überleben und sich vermehren. Sie können direkt von einer Wirtszelle in die Nachbarzelle vordringen, ohne daß die Bakterien dabei im extrazellulären Milieu erscheinen müssen. Virtuell ist jede Wirtszelle permissiv; praktisch wichtig ist aber das Eindringen und das Vermehren in Epithelzellen, womit Listerien anatomische Barrieren überwinden und in Makrophagen in entfernte Körperregionen verschleppt werden.

Übertragung und Epidemiologie

Der Mensch erwirbt die Erreger hauptsächlich durch kontaminierte Nahrung, nur in wenigen Situationen können jedoch größere Ausbrüche ausgelöst werden. Rohe Lebensmittel stellen die hauptsächlichen Quellen dar, dabei kann es durchaus vorkommen, daß nur eine Person nach Verzehr erkrankt. Weil die Keime nicht gleichmäßig verteilt sind, kann es sein, daß z.B. eine Tranche vom Käse kontaminiert ist, die andere aber nicht. Außerdem spielt die unterschiedliche Suszeptibilität der betroffenen Personen eine wichtige Rolle für die Ausprägung von Krankheitserscheinungen. Somit ist erklärlich, daß oft nur sporadische Listeriosefälle auftreten.

Ausreichend erhitzte Speisen sind normalerweise frei von Listerien; ein Risiko kann entstehen, wenn Speisen z.B. in der Mikrowelle erhitzt werden und die Erwärmungszeit zu kurz gewählt wurde, so daß in einigen Kälteinseln die Listerien überleben konnten. Andererseits kann es auch von Fall zu Fall nach dem Erhitzen nachträglich zu einer Keimbesiedelung kommen, wenn z.B. im Kühlschrank rohe, potentiell kontaminierte Lebensmittel nicht sorgfältig von den erhitzten Proben getrennt werden. In der Tat sind Ausbrüche von rohen so-

Tabelle 1
Häufigkeit des Nachweises von Listerien in Lebensmitteln (nicht alle Isolate gehören jedoch zur pathogenen Art *L. monocytogenes*) [1]

Nahrungsmittel	Häufigkeit [%]
Rohmilch	1–5
Weichkäse	10–20
Fleisch	<5
Wurst (Salami, geräuchert)	≤80
Streichwurst	≤50
Geflügel	≤60
Fisch und Krustazeen	≤20
Kopfsalat	10–20
Pilze	10
Karotten	0
Tomaten	0
Äpfel	0

wie von nach Erhitzung neu kontaminierten Lebensmitteln ausgegangen, z.B. von Weichkäse aus Rohmilch oder pasteurisierter Milch, von abgepacktem Kakaogetränk, von Schokolade, von Frankfurter Würstchen, von Krautsalat, von Muscheln, u.v.a.m.

Die Häufigkeit dieser Infektionen ist in Deutschland nicht genau zu beziffern, weil keine generelle Meldepflicht für Listeriosefälle besteht. Allenfalls unter der Rubrik „Bakterielle Meningitis" verstecken sich vielleicht auch noch einige Fälle von Listeriose. In den Nachbarländern mit obligatorischer Meldepflicht beträgt die Inzidenz in der Normalbevölkerung 0,7/100 000/Jahr. Alte Menschen haben ein deutlich höheres Risiko, denn bei >70jährigen steigt die Inzidenz auf 2,1/100 000/Jahr. Bei Immunsupprimierten (Nierentransplantierten, Krebskranken) steigt die Inzidenz auf 700/100 000/Jahr. In Deutschland ist insgesamt mit ca. 100 bis 200 Fällen/Jahr zu rechnen.

In wenigen Fällen können pathogene Listerien auch bei Kontakt mit infizierten Menschen oder Tieren übertragen werden; so traten z.B. bei Veterinären und Landwirten Infektionen auf, nachdem sie infiziertes Material berührt hatten. In ähnlicher Weise können Listerien auch als nosokomiale Infektion auftreten; im Kreißsaal oder auf Neugeborenenstationen sind schon mehrfach solche Episoden berichtet worden, wobei die Hände bzw. die Kleidung des Personals, die Waage, das Stethoskop, das Fieberthermometer, das Babyöl u.a. Gegenstände als Quelle identifiziert wurden.

„Schwangere haben ein ca. zwölffach höheres Risiko, an einer Listeriose zu erkranken, als die Durchschnittsbevölkerung."

Speziell während einer Schwangerschaft besteht die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf das Kind. Schwangere haben ein ca. zwölffach höheres Risiko, an einer Listeriose zu erkranken, als die Durchschnittsbevölkerung. Dabei können Listerien bereits in utero auf das Kind übergehen und dort Aborte oder Frühgeburtlichkeit bedingen. Bereits bei Geburt sind diese Kinder auffällig und zeigen somit ein „early onset"-Syndrom. Manchmal werden die Kinder auch erst unter der Geburt mit pathogenen Listerien konfrontiert und entwickeln die „late onset"-Krankheit. Diese kongenitalen Listeriosefälle sind meldepflichtig! Pro Jahr werden 20 bis 40 Fälle davon erfaßt.

Krankheitserscheinungen

Die Exposition ist häufig; in den meisten Fällen verläuft bei einem abwehrtüchtigen Menschen eine Infektion mit Listerien aber blande. Bei 1 bis 30% aller Menschen findet man im Stuhl eine transiente Präsenz von Listerien. Die uncharakteristischen, fieberhaften Reaktionen, die dies begleiten können, werden kaum beachtet bzw. nicht als Listeria-bedingt erkannt. Die Schwangeren, die ein Listeria-infiziertes Kind gebären, erinnern sich oftmals hinterher an eine grippeähnliche Episode. Bei massiver Exposition kann eine vorübergehende Enteritis beobachtet werden. Offensichtlich kann in der Regel durch das Immunsystem die Infektion frühzeitig beendet werden. Hinterher bleibt eine Immunität zurück, die einen partiellen Schutz vermittelt; diese Immunität ist ausschließlich zellvermittelt und ist bei mehr als 90% der Erwachsenen nachweisbar. Nur in wenigen Fällen können sich die Bakterien systemisch ausbreiten und eine Sepsis hervorrufen. Eine manifeste Listeriose bei einem sonst gesunden, jungen Menschen ist die Ausnahme. Bei alten Menschen und bei immungeschwächten Personen funktionieren diese erworbenen Infektabwehrmechanismen nicht mehr. Iatrogene Immunsuppression mittels Cyclosporin A, Kortison oder Zytostatika führt ebenfalls zu einer solchen Anfälligkeit. Leukämiepatienten, AIDS-Patienten oder Personen mit anderen konsumierenden Krankheiten, wie Leberzirrhose, sind ebenfalls gefährdet. Auch Hypersiderinämie nach Bluttransfusionen ist ein Risikofaktor. Neugeborene sind ebenfalls noch nicht im Besitz einer belastbaren zellvermittelten Immunität. Eine manifeste Listeriose sollte stets Anlaß sein, nach prädisponierenden Faktoren zu suchen, sofern solche noch nicht bekannt sind.

Neben der Sepsis ist die eitrige Meningitis die häufigste Manifestation. Ganz außergewöhnlich für eine bakterielle Infektion ist jedoch die Entwicklung einer Enzephalitis, was sonst nur bei Virusinfektionen beobachtet wird. In manchen Fällen ist diese Enzephalitis, speziell die Rhombenzephalitis, alleinige klinische Erscheinung und dann wegen der uncharakteristischen Symptome nur schwer richtig zu interpretieren bzw. zu erkennen. In einzelnen Organen können Listerien jeweils eitrige Entzündungen hervorrufen, so wurde gelegentlich eine Endokarditis, Pneumonie, Konjunktivitis, Arthritis, Osteomyelitis, Cholezystitis, Hautabszesse, u.a.m berichtet.

Diagnose

Ein charakteristischer aber nicht regelmäßiger Befund bei einer Listeriose ist die relativ hohe Anzahl von Monozyten im entzündlichen Exsudat. Der kulturelle Nachweis von *Listeria monocytogenes* aus Material vom entzündeten Gebiet, wie Mekonium, Liquor, Eiter, Blut, Amnionflüssigkeit, ist der einzige gängige Weg einer exakten Diagnose. Der molekularbiologische Nachweis spezifischer Genabschnitte ist nur ein Ersatz. Bei einigen klinischen Situationen, wie etwa einer Rhombenzephalitis, ist es schwierig und oft unmöglich, das richtige Untersuchungsmaterial zu gewinnen. Daher gelingt eine exakte Diagnose manchmal nicht. Die serologischen Nachweismethoden wie KBR, Widal, etc. sind unzuverlässig. Erstens entstehen Antikörper viel zu spät, um bei der akuten Fragestellung eine Entscheidungshilfe zu sein, zweitens ist bei den Listeriosepatienten die Reaktivität des Immunsystems oft gehemmt, was auch die Antikörperproduktion behindern kann. Ein Fehlen von Antikörpern gegen Listerien ist also kein Gegenbeweis. Andererseits überzeugt auch ein positiver Ausfall der serologischen Reaktionen nicht, da Listerien wegen ihres ubiquitären Auftretens oft schon vorher eine Antikörperproduktion induziert hatten und außerdem mehrere Antigene der Listerien eine Kreuzreaktion mit Streptokok-

Übersicht 3

Welche Maßnahmen der Küchenhygiene sind zu beachten, um die Übertragung von Listerien zu verhindern?

- Händewaschen mit warmem Wasser (ggf. auch mit Seife) bevor und nachdem man mit Fleisch, Gemüse, Salat u.a. möglicherweise besiedelten Materialien gearbeitet hat. Ganz besonders aber ist Händewaschen generell nach einem Toilettenbesuch, nach Kontakt mit Geld und mit Haaren sinnvoll.
- Saubere Handtücher, evtl. Einmalhandtücher, zum Trocken der Hände verwenden.
- Getrennte Arbeitsflächen, z.B. Küchenbretter, für Fleisch, rohes Gemüse und für verzehrfertige Speisen. Speziell auf eine glatte Oberfläche achten; in Kerben und Rissen halten sich Bakterien auch nach der Reinigung noch.
- Messer und Geräte sorgfältig reinigen, bevor damit andere Lebensmittel bearbeitet werden.
- Kopfsalat enthält ungewaschen 10 000 bis 1 Million Bakterien pro cm^2; darunter können sich leicht auch einige Listerien verstecken. Durch kräftiges Waschen kann man die Anzahl der Bakterien auf 1000 bis 100 000 Keime pro cm^2 vermindern.
- Tiefkühlkost nicht langsam über Stunden auftauen lassen, sondern im Mikrowellenherd (bei Defrost).
- Speisen sorgfältig erhitzen. Bei Verwendung eines Mikrowellenherdes muß eine minimale Erhitzungszeit eingehalten werden, damit die erforderliche Temperatur auch die Kälteinseln, die sich im Schallschatten halten können, erreicht.
- Wenn die erhitzten Speisen nicht gleich verzehrt werden, sollten sie möglichst bald gut abgedeckt oder verpackt im Kühlschrank aufbewahrt werden.

ken und vielen anderen grampositiven Bakterien aufweisen. Leider wird also in manchen Fällen eine befriedigende Abklärung nicht gelingen.

Behandlung

Die schweren Verlaufsformen einer manifesten Listeriose (Meningitis, Sepsis) haben eine schlechte Prognose: Trotz gezielter Antibiotikatherapie liegt die Letalität bei 30%. Dies liegt zum einen daran, daß vorwiegend abwehrgeschwächte Patienten betroffen sind, zum anderen sind selbst die besten Medikamente, z.B. Amoxicillin (Amoxicillin ist etwas wirksamer als Ampicillin), gegen die Listerien nur schwach wirksam sind, weil Listerien dagegen tolerant sind, d.h. sie werden zwar gehemmt, aber nicht abgetötet. Weiterhin ist dieses Penicillinderivat, wie alle Betalaktame, nur wenig wirksam gegen intrazelluläre Bakterien. Beim abwehrgeschwächten Patienten droht somit ein Rezidiv nach allzu frühzeitigem Therapieende.

Eine deutliche Verbesserung wird aufgrund synergistischer Effekte durch eine Kombination mit einem Aminoglykosid erreicht. Die Dosierung von Amoxicillin sollte hoch sein, z.B. 4×2 g/Tag beim Erwachsenen. Beim abwehrgeschwächten Patienten muß diese Therapie mindestens über 14 bis 20 Tage hinweg gegeben werden. Eventuell muß nach einer Pause von einer Woche noch einmal ein ähnliches Regime verordnet werden. Das Aminoglykosid sollte einmal pro Tag appliziert werden, z.B. 80 bis 160 mg/Tag Gentamicin über 14 Tage. Diese Medikation ist im Prinzip auch bei Schwangeren sowie Neugeborenen (entsprechend dem Körpergewicht) möglich. Alternativen sind Cotrimoxazol und Makrolide. Rifampicin, ggf. in Kombination mit Amoxicillin und Aminoglykosid, sollte bei Rezidiven eingesetzt werden, weil es gut auf intrazelluläre Listerien wirkt.

Verhütung und Bekämpfung

Große Anstrengungen werden derzeit in der Lebensmittelindustrie unternommen, durch Kontrollen im Produktionsverfahren die Lebensmittel weitgehend frei von Listerien zu halten. Frisch geöffnete Konserven sind weitgehend unbedenklich, wie überhaupt frisch erhitzte Speisen. Dagegen bleibt das Risiko bestehen, eine Listeriainfektion durch Rohkost, z.B. Blattsalat und Seefrüchte, zu erwerben.

Eine sichere Verhinderung von Infektionen des Menschen ist nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich. Das Infektionsrisiko kann jedoch vermindert werden, wenn sich Verbraucher, insbesondere Menschen mit geschwächter Abwehrkraft, daran halten,

- Fleisch- und Fischgerichte vollständig durchzugaren,
- Rohmilch abzukochen und
- Hackfleisch nicht roh zu essen.
- Schwangere sollten zusätzlich auf den Genuß von Rohmilchweichkäse verzichten. Außerdem sollten sie generell bei Käse vor dem Verzehr die Rinde entfernen

Darüber hinaus empfiehlt es sich, bei leichtverderblichen Lebensmitteln auf das Mindesthaltbarkeitsdatum zu achten und besonders Produkte in Vakuumverpackungen möglichst lange vor diesem Datum zu verbrauchen. Da eine nachträgliche Kontamination der Lebensmittel in der Küche ebenfalls auf vielfältigen Wegen möglich ist, kommt der Einhaltung einer strengen Küchenhygiene eine wichtige Rolle bei der Prävention der Listeriose zu (Übersicht 3). Weil Listerien auch im Kühlschrank gut überleben können, muß insbesondere auch der Aufbewahrung von Lebensmitteln hohe Aufmerksamkeit geschenkt werden. Frisch gekochte Speisen sollten abgedeckt werden, damit keine nachträgliche Kontamination durch rohe Lebensmittel erfolgen kann.

Eine Impfung ist nicht möglich.

Eine präventive Antibiotikatherapie, vor allem mit der Absicht, bei habituellem Abort Rezidive zu verhindern, hat keine rationale Begründung.

Literatur

1. Ryser ET, Marth EH (1991) **Listeria, Listeriosis and food safety.** Marcel Dekker, New York

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 562–568 © Springer-Verlag 1999

S. Polywka · R. Laufs
Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg

Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder

Das Risiko der HCV-Übertragung durch Muttermilch ist gering

Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurde die vertikale Übertragungsrate des Hepatitis-C-Virus (HCV) von Müttern, die während Schwangerschaft und Entbindung HCV-infiziert waren, auf ihre Kinder untersucht. In das Studienkollektiv wurden 90 Kinder von 85 bekannten, chronisch HCV-infizierten Müttern aufgenommen. Von neun Müttern war eine gleichzeitige Infektion mit dem HIV-1 bekannt. Die Serumproben der 90 Kinder wurden innerhalb von acht Wochen nach der Entbindung erstmals untersucht; Nachuntersuchungen erfolgten über mindestens drei Monate. Drei der 90 Kinder wurden HCV-infiziert (3,3%), nachgewiesen durch eine Antikörperpersistenz über mindestens zwei Jahre sowie den Nachweis von HCV-RNA in der PCR. Eines der Kinder hatte leicht erhöhte Transaminasen, war aber klinisch wie die beiden anderen Kinder auch unauffällig.
54 der Kinder wurden so lange nachuntersucht, bis die mütterlichen Antikörper nicht mehr nachweisbar waren; dies war im Schnitt nach einem Jahr der Fall.
In einem zweiten Teil der Studie wurden 76 Milchproben von 73 chronisch HCV-infizierten Müttern auf HCV-RNA untersucht. Keine der Proben war in der PCR reaktiv. Von den 76 Kindern dieser Mütter war nur eines HCV-infiziert; der Verlauf spricht bei diesem Kind für eine HCV-Übertragung unter der Geburt und nicht durch das Stillen. Eine HCV-Infektion der Mutter ist also keine Kontraindikation gegen das Stillen.

Schlüsselwörter

Hepatitis-C-Virus · Vertikale Übertragung · Muttermilch

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird wie auch das Hepatitis-B-Virus (HBV) oder das Humane Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) vor allem durch direkte Kontakte zu virushaltigem Blut übertragen [1]. Der bei uns wichtigste Übertragungsweg ist der intravenöse Gebrauch von Drogen [2, 3]. Dadurch sind in Deutschland sehr viele noch junge Menschen mit HCV infiziert. Die HCV-Infektion verläuft in über 85% der Fälle chronisch, so daß die infizierten Patienten anhaltend als Infektionsquelle in Betracht kommen [4]. In früheren Studien konnte nur eine geringe Prävalenz der HCV-Infektion bei familiären Kontaktpersonen von chronischen HCV-Trägern gefunden werden [5], obwohl HCV-RNA in der Regel nicht nur im Serum, sondern auch in Speichel und in der Tränenflüssigkeit Infizierter nachgewiesen werden kann [6, 7]. Seither befaßten wir uns intensiv mit der Möglichkeit der vertikalen Übertragung des HCV von infizierten Müttern auf ihre Kinder. In einer 1997 veröffentlichten Studie lag das Übertragungsrisiko bei 5% [8]. Bis 1999 ist die Zahl der bei uns untersuchten Kinder HCV-positiver Mütter auf 382 gestiegen, von denen 15 ebenfalls infiziert sind (3,9%). Für das in der folgenden Studie vorgestellte Kollektiv wurden nur die Kinder ausgewählt, bei denen die ersten Untersuchungen innerhalb der ersten 60 Lebenstage erfolgten und Verlaufskontrollen über mindestens drei Monate vorhanden waren.

„In einer früher veröffentlichten Studie lag das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko für HCV bei 5%. Zur Übertragbarkeit durch die Milch infizierter Mütter liegen jedoch widersprüchliche Befunde vor."

Zur HCV-Übertragbarkeit durch die Milch infizierter Mütter existierten lange Zeit widersprüchliche Angaben. In ei-

S. Polywka
Universitätskrankenhaus Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Martinistraße 52, D-20246 Hamburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 562–568 © Springer-Verlag 1999

S. Polywka · R. Laufs

Vertical transmission of the hepatitis-C-virus from infected mothers to their children

Summary

Children of mothers chronically infected with hepatitis-C-virus (HCV) during pregnancy and delivery were prospectively followed. 90 children born to 85 infected mothers were included in our study; nine of the mothers were known to be co-infected with HIV-1. These 90 children were first tested within 60 days after birth and followed for at least three months. Three of the 90 children became infected perinatally with HCV as shown by persistence of antibodies after 2 years of life and a positive result in the RT-PCR. One of these 3 children has evidence of ongoing hepatitis as shown by slightly elevated alanine aminotransferase values, but is otherwise clinically well, likewise the other 2 infected children. 54 of the 87 uninfected children were followed until they lost maternal antibodies after an average of one year.
In another part of the study we tested 76 breast milk samples from 73 chronically HCV-infected mothers for the presence of HCV-RNA. None of the samples was positive. One of the 76 children of these mothers became HCV-infected; the course of infection in this case favours an HCV-transmission during pregnancy or delivery and not by breast feeding. These data show that maternal HCV-infection should not be a contraindication for breast feeding.

Key words

Hepatitis C virus · Vertical transmission · Breast milk

ner Studie wurde in allen 15 untersuchten Kolostrumproben HCV-RNA nachgewiesen, doch keines der Kinder, die mit dieser Milch ernährt wurden, wurde HCV-infiziert [9]. In einer anderen Studie enthielten zwei von zwölf untersuchten Muttermilchproben HCV-RNA, und eines der beiden Kinder, die diese Milch bekamen, zeigte im Alter von zehn Lebensmonaten erstmals eine positive HCV-PCR, so daß hier eine Übertragung durch die Muttermilch möglich ist [10]. In anderen Studien wiederum konnte in keiner untersuchten Milch HCV-RNA nachgewiesen werden [6, 8, 11]. In einer zweiten Studie untersuchten wir deshalb Brustmilchproben HCV-infizierter Mütter sowie Seren von deren Kindern auf das Vorliegen von HCV-RNA.

Material und Methoden

Patienten

Im ersten Teil der Studie wurden 90 Kinder von 85 HCV-infizierten Müttern untersucht; bei einem Geschwisterpaar handelte es sich um Zwillinge. Die Kinder wurden zwischen 1991 und 1998 geboren. Einschlußkriterium war eine erste Untersuchung der Kinder innerhalb der ersten 60 Lebenstage sowie nachfolgende Untersuchungen über mindestens drei Monate. Die Mütter hatten ein mittleres Lebensalter von 28,7 Jahren (17 bis 38 Jahre) zum Zeitpunkt der Entbindung. Die Mehrzahl der Mütter hatte als wahrscheinlichen Infektionsweg eine intravenöse Drogenabhängigkeit (n=50, 58,8%); neun Mütter (10,6%) waren vermutlich durch Bluttransfusionen vor der Schwangerschaft infiziert worden, und je eine Frau (jeweils 1,2%) hatte als einzigen Risikofaktor die Tätigkeit im medizinischen Bereich, den sexuellen Kontakt zu einem HCV-infizierten Partner oder ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom als Grunderkrankung. In 23 Fällen (27,1%) war der Infektionsweg der Mutter unbekannt. Das mittlere Alter der Kinder bei der ersten Untersuchung lag bei 7,3 Tagen (0 bis 58 Tage), das Alter bei der letzten Untersuchung betrug 399,3 Tage (91 bis 2431 Tage). In diesem Zeitraum wurden die Kinder im Schnitt 3,4mal untersucht (zwei- bis zwölfmal). Von 72 Müttern war ebenfalls Serum vorhanden, in den anderen 13 Fällen wurde die mütterliche HCV-Infektion in externen Laboratorien diagnostiziert. Neun Mütter von zehn Kindern waren mit HIV-1 koinfiziert und 29 Mütter von 32 Kindern waren HIV-1-negativ. Von 47 Müttern mit 48 Kindern war uns der HIV-Status nicht bekannt.

Milchproben

Für den zweiten Teil der Studie zwischen 1993 und 1998 wurden 73 Mütter von 76 Kindern rekrutiert, die eine nachgewiesene HCV-Infektion während der Schwangerschaft aufwiesen, die ihre Kinder gestillt haben, und bei denen Milchproben sowie kindliche Seren zur Untersuchung zur Verfügung standen; in 62 Fällen wurde auch mütterliches Serum im Labor untersucht. Keine dieser Frauen war positiv für HIV-1 oder HIV-2. Die Milchproben wurden im Schnitt 6,2 Tage nach der Entbindung gewonnen (1 bis 73 Tage).

Antikörperbestimmung

Die HCV-Antikörperbestimmung bei Mutter und Kind erfolgte mit kommerziellen Tests (Abbott Diagnostica, Wiesbaden-Delkenheim, Deutschland); bis März 1998 wurde der second generation enzyme immunoassay (EIA) eingesetzt, seit April 1998 der third generation microparticle enzyme immunoassay (MEIA). Die Tests wurden gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Als Bestätigungstest wurde ein rekombinanter Immunoblot benutzt, der in unserem Hause entwickelt wurde und Antigene aus den Bereichen NS5, NS4, NS3 und Core des HCV enthält [12].

RT-PCR

Für die Bestimmung der HCV-RNA wurde frisch entnommenes Serum oder frisch gewonnene Muttermilch in eine Transportlösung gegeben, die RNAse-inhibierend wirkt [13]. Dieses Material wurde bis zur Untersuchung bei –20°C gelagert. Danach wurde die RNA extrahiert, revers transkribiert und amplifi-

ziert. Dafür wurden Primer aus dem hochkonservierten 5'-nicht-translatierten Bereich eingesetzt [14]. Zur Überprüfung der Spezifität des Amplifikats wurde es geblottet und mit einer Sonde hybridisiert. Die Proben wurden nur dann als negativ bezeichnet, wenn sie im Doppelansatz negativ waren und eine mitgeführte Positivkontrolle deutlich reaktiv war. Die untere Nachweisgrenze unserer PCR liegt bei 100 Kopien/ml. Die quantitative Bestimmung HCV-RNA erfolgte durch serielle Verdünnungen.

Die Milchproben wurden geteilt: ein Teil wurde mit der gleichen Menge einer HCV-RNA-positiven Probe versetzt, das andere mit der gleichen Menge eines HCV-negativen Serums. Beide Proben wurden wie oben beschrieben in Transportlösung gefüllt und die PCR durchgeführt. Dabei war den technischen Assistenten nicht bekannt, welche Probe positives Material enthielt und welche das HCV-negative.

Ergebnisse

HCV-Infektion der Mutter

Von den 72 Müttern, von denen uns Serum zur Verfügung stand, waren alle 69 auf Antikörper untersuchten positiv. Die Spezifität dieser Reaktivität wurde entweder durch den Blot (n=68) oder durch die positive PCR (n=1) bestätigt. Bei drei Müttern war nur die PCR durchgeführt worden und positiv. Insgesamt wurden 63 mütterliche Seren auf das Vorliegen von HCV-RNA untersucht; 49 waren positiv, 14 negativ. Von 34 mütterlichen Seren wurde die quantitative PCR durchgeführt; die Titer lagen zwischen 10^2 und 10^7 Kopien/ml.

Häufigkeit der vertikalen Übertragung

Keines der Kinder kam mit Mißbildungen oder klinischen Zeichen einer Infektion zur Welt. Die Kinder wurden als HCV-infiziert bezeichnet, wenn sie mindestens zweimal ein positives PCR-Ergebnis oder eine Antikörperpersistenz über das Ende des zweiten Lebensjahres hinaus hatten. Von 87 der 90 perinatal HCV-exponierten Kinder wurde initial eine Antikörperbestimmung durchgeführt, alle erwiesen sich als positiv entsprechend dem Infektionsstatus der Mutter. Eine Untersuchung auf HCV-RNA erfolgte in 85 Fällen, in 77 Fällen bereits bei der ersten Untersuchung, in acht Fällen später (20. bis 1239. Lebenstag).

Die meisten Kinder (n=79) wurden mehrmals (zwei- bis elfmal) mit der PCR untersucht, sechs Kinder nur einmal. Auch hier war der Infektionsstatus der Kinder durch eine Verlaufskontrolle bis zum Verlust der Antikörperreaktivität (n=5) bzw. durch eine Persistenz der Antikörper bis weit über das Ende des zweiten Lebensjahres hinaus eindeutig festzulegen. Die Kinder, bei denen eine PCR-Untersuchung nicht erfolgte, erwiesen sich als nicht infiziert, da sie alle im Verlauf der Nachbeobachtungszeit die mütterlichen Antikörper verloren. Achtzig Kinder waren PCR-negativ, bei fünf Kindern konnte HCV-RNA nachgewiesen werden. Bei zweien davon war die PCR positiv aus Nabelvenenblut bzw. aus einer Serumprobe, die in der ersten Lebenswoche entnommen worden war, doch alle nachfolgenden Untersuchungen bis zum 183. bzw. 279. Lebenstag waren PCR-negativ. Zugleich konnte ein Rückgang der Antikörperreaktivität entsprechend dem Abbau der von der Mutter übertragenen Antikörper beobachtet werden, so daß diese Kinder als nicht infiziert angesehen wurden. Somit waren drei der 90 Kinder (3,3%) HCV-infiziert. Das erste davon ist ein 1991 geborener Junge einer 20jährigen drogenabhängigen Mutter, der nicht gestillt wurde, unmittelbar nach der Entbindung in die Obhut des Kinderheimes kam und später adoptiert wurde. Da die PCR bereits am zweiten Lebenstag positiv war und es bis heute blieb (Abb. 1), fand die Infektion hier offenbar bereits in utero statt. Die Antikörper zeigten einen passageren Abfall der Reaktivität im sechsten Lebensmonat, vermutlich als Ausdruck des Abfalles der von der Mutter stammenden Antikörper, stiegen danach aber wieder an und sind bis heute hoch reaktiv. Der Junge hat bis heute keine klinischen Zeichen einer chronischen Hepatitis.

Bei dem zweiten Kind handelt es sich um ein 1993 geborenes Mädchen einer ebenfalls drogenabhängigen Mutter. Bei der ersten Untersuchung des Kindes aus Nabelvenenblut fand sich bereits ein positives PCR-Ergebnis. Die nächsten Untersuchungen erfolgten erst im sechsten und siebten Lebensjahr; das Kind hat bis heute hoch positive HCV-Antikörper, die PCR war aber bei den beiden letzten Untersuchungen negativ. Die lange Antikörperpersistenz belegt dennoch die erfolgte HCV-Infektion. Derzeit hat das Mädchen eine leicht erhöhte GPT von 25; sonographisch ist die Leberstruktur unauffällig.

Das dritte infizierte Kind wurde 1991 von einer HCV- und HIV-positiven, drogenabhängigen Mutter geboren; auch dieses Kind wurde nicht gestillt, es verlor während der Nachbeobachtungs-

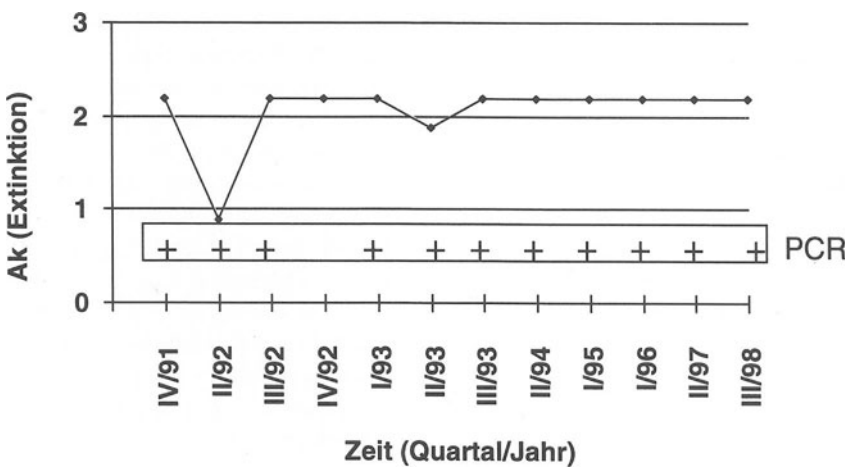


Abb. 1 ▲ **Antikörper- und PCR-Verlauf bei einem perinatal HCV-infizierten Kind (geb.: IV/91)**

zeit bis zum vierten Lebensjahr nicht die Reaktivität im Antikörpertest; zudem konnte HCV-RNA nachgewiesen werden. Bislang ist auch dieses Kind klinisch und biochemisch unauffällig (GPT 6), es ist HIV-negativ. Es ist das einzige Kind aus der Gruppe der zehn HIV-exponierten Kinder, bei dem eine HCV-Infektion übertragen wurde. Eine Übertragung des HIV-1 ohne gleichzeitige Infektion mit HCV konnten wir ebenfalls bei einem Kind beobachten.

„In unserer Studie waren drei von 90 Kindern HCV-infiziert, in keinem Fall wurde beobachtet, daß virale RNA nachweisbar war, ohne daß Antikörper gebildet wurden."

Alle anderen Kinder dieser Gruppe erwiesen sich als nicht infiziert. Insbesondere konnten wir bislang in keinem Fall ein Kind beobachten, bei dem als Ausdruck einer Immuntoleranz keine Antikörper gebildet worden wären, aber virale RNA hätte nachgewiesen werden können.

Verlust der mütterlichen Antikörper

Vierundfünfzig der nicht-infizierten Kinder wurden so lange nachbeobachtet, bis sie die mütterlichen Antikörper verloren. Dies war im Schnitt nach 369 Tagen der Fall (91 bis 1584 Tage) (Abb. 2), in den meisten Fällen jedoch vor Ende des ersten Lebensjahres (n=32). In den Fällen, in denen das erste antikörpernegative Ergebnis erst im Alter von mehr als einem Jahr beobachtet wurde, war bereits vorher ein deutlicher Rückgang der Antikörpertiter zu verzeichnen.

Wird HCV durch Muttermilch übertragen?

In keiner der von uns untersuchten 76 Muttermilchproben konnte HCV-RNA nachgewiesen werden. Muttermilch störte die Detektion von HCV-RNA mittels PCR nicht, da alle mit HCV-RNA gespikten Proben ein positives PCR-Signal zeigten. Im Gegensatz dazu konnte in den meisten der dazugehörigen mütterlichen Serumproben HCV-RNA nachgewiesen werden (37/62 (59,7%). Von den 76 Kindern, die von diesen Müttern gestillt wurden, erwies sich eines als HCV-infiziert (1,3%), dieses war bei der ersten Untersuchung am dritten Lebenstag in der PCR negativ gewesen. Bei der Nachfolgeuntersuchung am Ende des ersten Lebensmonats war die PCR positiv; weitere Untersuchungen sind bislang noch nicht erfolgt.

Diskussion

In unserer Studie waren drei von 90 perinatal HCV-exponierten Kindern HCV-infiziert; das entspricht einer Übertragungsrate von 3,3%. Früher durchgeführte Studien zeigten z.T. widersprüchliche Ergebnisse. Besonders in Studien, die kurz nach der Einführung der HCV-Antikörpertests und mit kleinen Studienkollektiven durchgeführt wurden, lagen die Übertragungsraten bei über 80% [15, 16]. Bei größeren Kollektiven sank die Rate auf 4,3 bis 6,9% [8, 17–20]. In einigen Studien wurde ein höheres HCV-Infektionsrisiko für Kinder beschrieben, die vertikal mit dem HIV-1 der Mutter infiziert wurden [21, 22]. Als Ursache hierfür werden Defekte der Plazentaschranke bei HIV-koinfizierten Müttern diskutiert, die bei einem Teil der Kinder bereits zu einer In-utero-Infektion mit HIV-1 und HCV führen [22]. Eine andere mögliche Erklärung ist eine frühe Manifestation der HIV-Infektion bei diesen Kindern, die zu einer Verschlechterung der zellvermittelten sowie der humoralen Immunität führt, so daß geringere Mengen des Hepatitis-C-Virus bereits für eine Infektionsübertragung ausreichen.

Nach neueren Studien scheint die vertikale HCV-Übertragung durch HIV-koinfizierte Mütter nicht alleine durch eine unter der HIV-Immunsuppression entstandene höhere Konzentration des Hepatitis-C-Virus in mütterlichen Körperflüssigkeiten erleichtert zu sein [19]. Die Studie von Papaevangelou et al. [22] zeigte jedoch, daß eine klinisch und biochemisch manifeste Lebererkrankung bei HCV-infizierten Kindern mit einer gleichzeitigen HIV-Infektion häufiger ist als ohne HIV-Koinfektion. Auch wenn diese Symptomatik nicht zwangsweise auf die HCV-Infektion zurückgeführt werden kann, da diese Kinder häufig potentiell hepatotoxische Medikamente erhalten (z.B. AZT, Folsäureantagonisten oder Fluconazol), kann es durch eine Reduktion der mütterlichen HIV-Konzentration durch eine antiretrovirale Therapie sowohl zu einer Senkung der vertikalen HIV- und HCV-Transmission kommen, als auch zu einem günstigeren Verlauf der HCV-Infektion. In unserer Studie war je eines von zehn Kindern HCV- und HIV-koinfizierter Mütter ebenfalls HCV- bzw. HIV-infiziert, aber eine

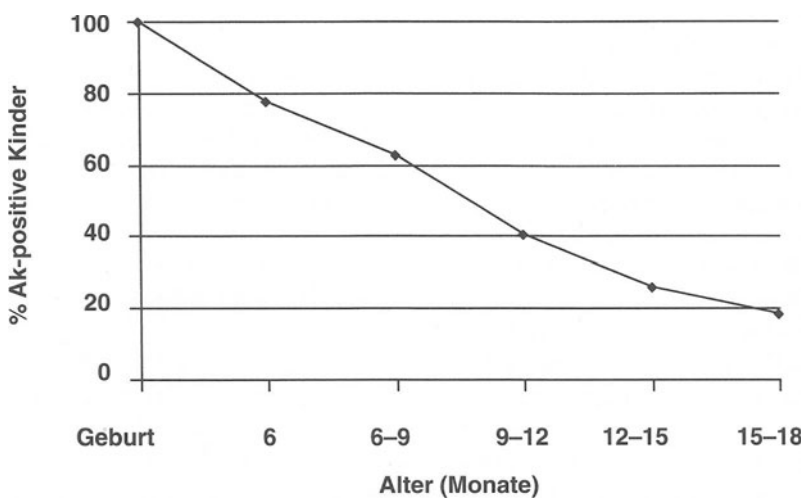


Abb. 2 ▲ **Verlust der von der Mutter übertragenen Antikörper (n=54): Anteil der noch Antikörper-reaktiven Kinder in Prozent**

Übertragung beider Viren sahen wir bislang nicht.

Einflüsse auf die HCV-Übertragung

In unserer Studie fand sich kein ausgeprägter Einfluß der maternalen Viruskonzentration auf die HCV-Übertragung. Von den drei Müttern, deren Kinder HCV-infiziert wurden, liegen keine quantitativen PCR-Ergebnisse vor. In 34 Fällen konnten wir jedoch eine quantitative PCR durchführen. Die HCV-RNA-Konzentrationen lagen zwischen 10^2 und 10^7 Kopien/ml; in keinem Fall kam es aber zu einer vertikalen Infektionsübertragung. Welche weiteren Faktoren die HCV-Übertragung erleichtern, ist bislang unbekannt. Da zumindest bei einem Teil der Kinder eine Übertragung bereits in utero stattfindet (Abb. 1) [22], ist es fraglich, ob eine Entbindung durch Sectio caesarea das Übertragungsrisiko signifikant beeinflussen kann [23, 24]. So wurde das dritte unserer infizierten Kinder wegen der mütterlichen Koinfektion mit HIV-1 durch eine Sectio entbunden; dennoch konnte die Übertragung des HCV auf das Kind nicht verhindert werden. Eine Infektion in utero könnte in Analogie zum Hepatitis-B-Virus (HBV) zu einer Immuntoleranz führen [25]. Bei prä- und perinatal exponierten Kindern von Müttern mit einer hohen HBV-Virämie kann diese Toleranz zu einer fehlenden Antikörperbildung auch gegen das HBcAg führen und zu einer persistierenden HBs- und HBe-Antigenämie, verbunden mit einer persisitierenden hohen Infektiosität dieser Kinder. Dabei sind die Kinder aufgrund der fehlenden zellulären Immunabwehr gegen das HBV meist asymptomatisch. Übertragen auf das HCV bedeutet dies, daß eine Immuntoleranz gegenüber dem Virus zu einer anhaltenden Nachweisbarkeit von HCV-RNA bei fehlender Antikörperbildung führen müßte.

In unserer Studie haben wir bei 44 der 54 Kinder, die wir bis zum Verlust der mütterlichen Antikörper nachuntersucht haben, auch bei den Seren mit Antikörper-negativem Befund eine HCV-PCR durchgeführt. Keines der Kinder war reaktiv, so daß kein Anhalt für eine häufige Induktion einer Immuntoleranz nachweisbar war. Ähnliche Daten wurden auch in anderen Studien gefunden [17, 26]. Bei HIV- und HCV-koinfizierten Kindern wurde hingegen eine verzögerte [27] oder fehlende Antikörperantwort beschrieben [15, 22].

„Ein sicherer Nachweis der HCV-Infektion des Kindes kann innerhalb der ersten zwölf bis 18 Lebensmonate nur durch mehrfache positive PCR-Ergebnisse im kindlichen Blut erfolgen."

Wir haben gezeigt, daß die mütterlichen Antikörper bei den Kindern über ca. sechs bis 18 Monate, im Schnitt ein Jahr, persistieren (Abb. 2). Während dieser Zeit ist ein sicherer Nachweis der HCV-Infektion des Kindes nur durch den Nachweis der viralen RNA mittels PCR möglich. Hierbei ist darauf zu achten, daß ein positives PCR-Ergebnis aus Nabelvenenblut oder Blut, das innerhalb der ersten Lebenswoche zur Untersuchung gewonnen wird, nur bedingt aussagekräftig ist. Wir fanden bei vier Kindern, bei denen wir Untersuchungen an Nabelvenenblut bzw. an Blut, das innerhalb der ersten vier Lebenstage gewonnen wurde, durchführten, ein positives PCR-Ergebnis, das wir bei zweien dieser Kinder in zwei bzw. drei nachfolgenden Untersuchungen nicht mehr bestätigen konnten. Die gleichzeitig abnehmende Reaktivität des Antikörpertests bei diesen beiden Kindern zeigt, daß sie als nicht HCV-infiziert anzusehen sind. Möglicherweise kann es zu einer Kontamination des Nabelvenenblutes durch virale RNA kommen, ohne daß eine Übertragung vollständiger infektiöser Partikel stattfindet.

Gesicherte Test-Ergebnisse

Eine HCV-Infektion des Kindes kann als gesichert angesehen werden, wenn mehrfach ein positives PCR-Ergebnis im kindlichen Blut gefunden wird, wobei diese Blutentnahmen möglichst erst gegen Ende der ersten Lebenswoche erfolgen sollten, um bei einem positiven PCR-Ergebnis eine sichere Interpretation des Tests zu ermöglichen. Darüber hinaus ist ein Kind als infiziert anzusehen, wenn die Antikörper länger als zwei Jahre nachweisbar bleiben. Ist die PCR dabei negativ, so schließt dies eine bestehende HCV-Infektion nicht aus, da die Virämie bei HCV-Patienten oftmals sehr niedrig ist, obwohl klinische oder biochemische Zeichen einer Hepatitis bestehen [1]. So sahen wir in unserer Studie auch ein Kind, das im Alter von sechs Jahren weiterhin hoch positiv in den Antikörpertests war, aber bei dem wir nur kurz nach der Entbindung HCV-RNA nachweisen konnten, bei den Untersuchungen im Alter von fünf und sechs Jahren aber nicht. Dieses Kind ist derzeit das einzige unserer infizierten Kinder mit erhöhten Leberwerten als Ausdruck der chronischen Hepatitis.

Krankheitsverlauf nach vertikaler Transmission

Unser Augenmerk gilt besonders dem Verlauf der Hepatitis nach vertikaler Transmission. Bisher veröffentlichte Studien zeigten, daß bei Kindern lange Zeit geringfügige portale oder lobuläre inflammatorische Nekrosen und eine leichte Fibrose beobachtet werden [28]. Mit zunehmender Infektionsdauer nimmt das Ausmaß der Fibrosierung zu, so daß eine schwere Lebererkrankung möglicherweise im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter auftritt. Die Häufigkeit der klinischen Manifestation unterschied sich nicht von Erwachsenen [29]. Da diese Studien aber sowohl vertikal infizierte Kinder als auch horizontal durch Blutprodukte, Dialyse u.ä. infizierte Kinder umfaßten, ist bislang noch unbekannt, ob der Verlauf der HCV-Infektion nach frühkindlicher Infektion sich von der später erworbenen unterscheidet.

HCV-Übertragung durch Muttermilch

Eine andere, lange Zeit kontrovers diskutierte Frage ist, ob das HCV durch Muttermilch übertragen werden kann. In verschiedenen Studien schwankte die Nachweisbarkeit von HCV-RNA in

Brustmilch zwischen 0 und 100% [6, 8–11, 30]. Auch in den Studien, die HCV-RNA in Muttermilchproben nachweisen konnten, hatte dies offenbar keinen Einfluß auf die Virusübertragung [9]. Dies kann an der im Vergleich zum Blut niedrigeren Konzentration des Virus liegen [31]. Lin et al. [9] konnten in allen untersuchten Kolostrumproben HCV-RNA detektieren. Diese hohe Rate kann auf die viel höhere Zellzahl in Kolostrum im Vergleich zur reifen Milch zurückzuführen sein [32]. Keines der Kinder aus der Studie wurde jedoch durch diese Milch infiziert. Möglicherweise wird die Übertragung durch das in der Milch enthaltene Lactoferrin verhindert, das z.B. die Replikation des Cytomegalovirus oder des HIV-1 inhibiert [33]. Es ist noch nicht bekannt, ob geringfügige Kontaminationen der Muttermilch durch mütterliches Blut, wie sie z.B. bei größeren Rhagaden an der Mamille auftreten können, zu einer enteralen HCV-Übertragung führen.

„Unsere Studie gibt keinen Anhalt dafür, daß HCV-positiven Müttern vom Stillen ihres Kindes abgeraten werden sollte."

In dem zweiten Teil unserer Studie, der sich gezielt mit der Möglichkeit der HCV-Übertragung durch Muttermilch befaßt, untersuchten wir das bislang größte und am besten charakterisierte Kollektiv an Muttermilchproben sowie Seren der entsprechenden Kinder. In keiner der 76 Milchproben konnten wir HCV-RNA nachweisen, obwohl die Mehrzahl der Mütter virämisch war. Nur eines der 76 Kinder wurde HCV-infiziert; die PCR wurde bereits innerhalb der ersten vier Lebenswochen positiv. HCV-RNA kann ca. eine bis drei Wochen nach parenteraler Infektion im Serum nachgewiesen werden [34]; nach enteraler Aufnahme ist eher mit einer längeren Inkubationszeit zu rechnen. Deshalb wurde dieses Kind vermutlich kurz vor oder unter der Geburt infiziert und nicht später durch eine enterale Virusexposition. Insgesamt ist die Übertragungsrate in diesem Kollektiv mit 1,3% sehr niedrig.

Da die Infektionsraten in den Studien, die reife Milch untersuchten, zwischen 1,3 und 8,3% und damit im Bereich der perinatal HCV-exponierten Kinder unabhängig von der Form der Ernährung liegen, gibt es keinen Anhalt dafür, daß HCV-positiven Müttern vom Stillen ihres Kindes abgeraten werden sollte. In dem Fall, daß eine Mutter die HCV-Infektion erst postnatal erwirbt, kann jedoch eine andere Empfehlung sinnvoll sein, da in diesem Fall eine erhöhte Virämie ohne die Anwesenheit neutralisierender Antikörper eher zu einer Infektionsübertragung führen kann [35].

Fazit für die Praxis

- Die vertikale Übertragungsrate des Hepatitis-C-Virus beträgt nach dieser Studie ca. 4%.
- Es gibt keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften des HCV, auch die Rate an Frühgeburten ist nicht erhöht.
- Da die Infektion bereits intrauterin übertragen werden kann, ist sie durch eine Sektio nicht zuverlässig zu vermeiden. Es gibt keine Daten darüber, ob eine pränatale Diagnostik die HCV-Transmission steigert.
- Der Infektionsstatus des Säuglings kann nur durch den Nachweis der viralen RNA mittels PCR im kindlichen Serum ermittelt werden.
- Die von der Mutter übertragenen Antikörper bleiben im Schnitt ein Jahr lang im kindlichen Blut nachweisbar.
- Perinatal HCV-exponierte Kinder sollten in ca. dreimonatigen Abständen mittels Antikörperbestimmung und PCR untersucht werden, bis die von der Mutter übertragenen Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.
- Die HCV-Infektion im frühen Kindesalter läuft nicht foudroyanter ab als beim Erwachsenen. Die Kinder sind selten klinisch auffällig; die Transaminasen können leicht erhöht sein.
- Es gibt keinen Anhalt für eine HCV-Übertragung durch die Muttermilch, so daß die Mutter ihr Kind stillen kann.

Literatur

1. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD (1996) **Hepatitis C.** Ann Intern Med 135: 658–668
2. Laufs R, Polywka S, Feucht HH, Ebeling M, Iske L, Friedrich K, Oehler G, Keitel M, Nolte H, Thiele B (1994) **Was bedeutet der Befund „HCV-Antikörper positiv"?** Dt Ärzteblatt 91: 285–287
3. Di Bisceglie AM (1998) **Hepatitis C.** Lancet 351: 351–355
4. Gross JB (1998) **Clinician's guide to hepatitis C.** Mayo Clin Proc 73: 355–361
5. Polywka S, Laufs R (1991) **Hepatitis C virus antibodies among different groups at risk and patients with suspected non-A, non-B hepatitis.** Infection 19: 81–84
6. Ogasawara S, Kage M, Kosai KI, Shimamatsu K, Kojiro M (1993) **Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers.** Lancet 341: 561
7. Feucht HH, Polywka S, Zöllner B, Laufs R (1994) **Greater amount of HCV-RNA in tears compared to blood.** Microbiol Immunol 38: 157–158
8. Polywka S, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R (1997) **Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16: 121–124
9. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, Hwang LH, Chen PJ, Chen DS (1995) **Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers.** J Pediatr 126: 589–591
10. Uehara S, Abe Y, Saito T, Yoshida Y, Wagatsuma S, Okamura K, Yajima A, Mandai M (1993) **The incidence of vertical transmission of hepatitis C virus.** Tohoku J Exp Med 171: 195–202
11. Grayson ML, Braniff MK, Bowden DS, Turnidge JD (1995) **Breastfeeding and the risk of vertical transmission of hepatitis C virus.** Med J Australia 163: 107
12. Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, Laufs R (1995) **Study on reliability of commercially available hepatitis C virus antibody tests.** J Clin Microbiol 33: 620–624
13. Chomczynski P, Sacchi N (1985) **Single step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction.** Annal Biochem 162: 156–159
14. Reuter D, Polywka S, Iske L, Feucht HH, Laufs R (1992) **Close correlation between hepatitis C virus serology and polymerase chain reaction in chronically infected patients.** Infection 20: 320–323
15. Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veereman-Wauters G, Sweet RL, Han JH (1991) **Vertical transmission of hepatitis C virus.** Lancet 338: 17–18
16. Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K, Shiomi S, Monna T, Murata R, Isshiki G, Hayashi N, Shikata T, Kobayashi K (1991) **Mother-to-child transmission of hepatitis C virus.** J Infect Dis 164: 427–428

17. Lam JP, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JY, Simmonds P (1993) **Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus.** J Infect Dis 167: 572–576
18. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A, Okamoto H, Mishiro S, and the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group (1994) **Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants.** N Engl J Med 330: 744–750
19. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambiè G, Vecchi L, and the Lombardy Study Group on Vertical Transmission (1995) **Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.** Lancet 345: 289–291
20. Meisel H, Reip A, Faltus B, Lu M, Porst H, Wiese M, Roggendorf M, Krüger DH (1995) **Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected witth contaminated anti-D immunoglobulin.** Lancet 345: 1209–1211
21. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenny K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn TC (1998) **Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers.** J Infect Dis 177: 1480–1488
22. Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, Kokka R, Hou Z, Chernoff D, Hanna B, Krasinski K, Borkowsky W (1998) **Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women.** J Infect Dis 178: 1047–1052
23. Lynch-Salamon DI, Combs CA (1992) **Hepatitis C in obstetrics and gynecology.** Obstetrics and Gynecology 79: 621–629
24. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A, and the Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection in Children (1998) **Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1.** Brit Med J 317: 437–440
25. Lazizi Y, Dubreuil P, Pillot J (1993) **Excess HBcAg in HBc antibody negative chronic hepatitis B virus carriers.** Hepatology 17: 966–970
26. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A, Ricotti E, Palomba E, Scolfaro C, Verme G, Bonino F, Tovo PA (1995) **Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mothers's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern.** Hepatology 21: 328–332
27. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid D, Landesman AH, Rubinstein A, Di Bisceglie A, Goedert JJ (1998) **Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study.** Pediatrics 102: 355–359
28. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, Zancan L, Leandro G, Marino CE, Balli F, Bagni A, Timitilli A, Bortolotti F (1998) **Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum.** Gastroenterology 115: 1525–1529
29. Badizadegan K, Jonas M, Ott MJ, Nelson SP Perez-Atayde AR (1998) **Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C virus infection.** Hepatology 28: 1416–1423
30. Zimmermann R, Perucchini D, Fauchère JC, Joller-Jemelka H, Geyer M, Huch R, Huch A (1995) **Hepatitis C virus in breast milk.** Lancet 345: 928
31. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Yeh SH, Hwang LH, Chang MH, Hwang SC, Chen PJ, Chen DS (1994) **Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus.** J Infect Dis 169: 638–641
32. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitimana DG, Vaira D, Bazubagira A, van Goethem C, Stevens AM, Karita E, Sondag-Thull D, Dabis F, Lepage P (1991) **Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.** N Engl J Med 325: 593–598
33. Harmsen MC, Swart PJ, de Béthune MP, Pauwels R, de Clercq E, The TH, Meijer DKF (1995) **Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro.** J Infect Dis 172: 380–388
34. Farci P, Alter H, Wong D, Miller R, Shih J, Jett B, Purcell R (1991) **A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B, hepatitis.** N Engl J Med 325: 98–104
35. Lambushini N, Costa J, Sanchez-Tapias M, Olmedo E, Lopez-Labrador X, Vilardell J, Rodes J, Jimenez-de-Anta MT (1994) **Perinatal transmission of hepatitis C virus from a mother without detectable antibodies to the virus.** Clin Infect Dis 18: 1027

Buchbesprechung

P. Schröder

Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen

Konzepte, Programme und Methoden des Toral Quality Management

Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber, 1998. 236 S., 94 Abb., 19 Tab., (ISBN 3-456-82794-6), geb., DM 88,–

Qualitätsmanagement und der Prozeß der kontinuierlichen Qualitätsentwicklung sind mittlerweile im Gesundheitswesen integraler Bestandteil der gesamten Dienstleistungskultur.

Es ist das besondere Verdienst von Frau Katharina Loock, welche mit profunder Sachkenntnis und einer sehr klaren Sprache das amerikanische Standardwerk von Patricia Schröder, welches im amerikanischen unter dem Titel „Improving Quality and Performance" 1994 erschienen ist, übersetzt hat und damit in deutscher Sprache einem breiten Fachpublikum zugänglich macht.

Obwohl der Titel das *gesamte* Gesundheitswesen formuliert, akzentuiert die deutsche Übersetzung, wie das amerikanische Original, weit überwiegend den Gesamtkomplex der stationären und ambulanten Krankenversorgung.

Das Buch zeichnet sich durch eine klare und stringente Gliederung aus, welche den Leser schrittweise über Konzepte, Werkzeuge und Methoden bis hin zur Strategiebildung begleitet. Im 2. Teil finden sich einen Fülle sehr anschaulicher, praxisnaher und nicht zuletzt aus diesem Grunde sehr instruktiver Anwendungsbeispiele, die dem interessierten Leser eine Fülle von Möglichkeiten des unmittelbaren Transfers in seinen jeweiligen Informationsbedarf gewährleisten.

Besonders hervorzuheben ist die aktuelle Sammlung an relevanten Literaturstellen, welche durch ein zielführendes Sachregister ergänzt werden. Die Tabellen und Abbildungen sind anschaulich und instruktiv.

Zusammenfassend kann dieses Werk uneingeschränkt allen im Bereich der stationären und ambulanten Behandlung involvierten administrativen und medizinischen Führungskräfte uneingeschränkt und nachhaltig empfohlen werden.

Chr. K. Lackner (München)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 569–576 © Springer-Verlag 1999

A. Schäfer[1] · K. Friese[2] · I. Grosch-Wörner[1] · U. Lauper[3] · G. Hebisch[3] · C. Hugger[4]
[1] Kliniken für Geburtsmedizin und Pädiatrie, Charité, Humboldt Universität Berlin
[2] Universitätsfrauenklinik Rostock, [3] Universitätshospital Zürich, [4] Universitätsfrauenklinik Frankfurt/Main

Primäre Kaiserschnittentbindung mit und ohne antiretrovirale Prophylaxe und Prävention der materno-fetalen Transmission von HIV-1

Zusammenfassung

Hintergrund: Viele Studien über den Kaiserschnitt und die Rate der vertikalen Transmission von HIV-1 (TR) haben sehr unterschiedliche Ergebnisse erbracht, wenn nicht gleichzeitig AZT in der Schwangerschaft gegeben wurde.
Methoden: Um Anhaltspunkte für die Ursachen der Unterschiede zu erhalten, wurden 387 Geburten von HIV-1-infizierten Müttern in eine prospektive Studie einbezogen. Um eine Kontamination des Feten mit mütterlichem Blut beim Kaiserschnitt zu vermeiden, wurde die Uterotomie unter vorsichtiger Präparation und Erhalt der Eihäute bis zur Entwicklung des Feten durchgeführt. 105 Schwangere erhielten AZT von verschiedenen Gestationsaltern an (Median 29. Woche) in Abhängigkeit vom Stadium der HIV-Infektion und dem Auftreten von geburtshilflichen Komplikationen wie vorzeitigen Wehen. Die Mehrheit der Neugeborenen erhielt AZT für zehn Tage i.v.
Ergebnisse Gruppe 1: Wenn eine vaginale Geburt angestrebt wurde (n=163), mußte in 18% eine sekundäre Sektio aus geburtshilflicher Indikation durchgeführt werden. In der Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied der TR zwischen sekundärer Sektio und vaginaler Geburt (23%–19,5%) (odds ratio [OR]=1,25; 95% KI 0,41–3,44). Beide Subgruppen zeigten erhöhte Risiken für eine kindliche HIV-1 Infektion ($p \leq 0.05$) bei einer Frühgeburt <37. Woche, einem Blasensprung (BSP)≥ 4 h, einer Wehendauer vor Entbindung ≥5 h, einer CD4-Zellzahl ≤400/µl, p24-Antigenämie und einer Viruslast ≥10 000 Kopien/ml. Gruppe 2: Wenn eine primäre Sektio vereinbart war (n=119; totale TR=4,2%) war das kindliche Infektionsrisiko im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant reduziert (OR=0.17; 95% KI 0.04–0,52; p=0.0002); in 16% mußte jedoch eine sekundäre Sektio, zumeist in der frühen Eröffnungsphase, durchgeführt werden, da Wehen oder BSP vor dem vereinbarten Termin auftraten. In der Gruppe bestand kein Unterschied der TR zwischen primärer und sekundärer Sektio (TR=4–5%; OR 1,35; 95% KI 0,03–14,51). Signifikante Risiken ($p \leq 0.05$) einer kindlichen Infektion waren nur Viruslast ≥10 000 Kopien/ml und vorzeitige Wehen. Gruppe 3: Wenn eine primäre Sektio und AZT-Gabe in der Gravidität geplant war (n=105; totale TR=1,3%), fand sich ein signifikanter Unterschied der TR zu Gruppe 1 (OR=0,08; 95% KI 0.1–0.31; p=0.00003), jedoch nicht zur Gruppe 2 (OR=0.44; 95% KI 0.04–2.79). Eine primäre Sektio konnte allerdings nur in 74% durchgeführt werden, wobei kein Unterschied der TR zwischen primärer und sekundärer Sektio vorlag (TR=1,3–4%; OR=2,96; 95% KI 0,04–235,42). Das einzige prädiktive Risiko einer fetalen Infektion war eine Viruslast ≥10 000 Kopien/ml (p=0.04).
Schlußfolgerung: Ein primärer oder ein sekundärer Kaiserschnitt in der frühen Eröffnungsphase unter chirurgischen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer fetalen Kontamination senkt signifikant das Risiko einer vertikalen HIV-1 Transmission und vermindert den Einfluß der Risikofaktoren niedrige CD4-Zellzahlen, p24-Antigenämie, Viruslast, BSP und Wehendauer, jedoch nicht das Risiko durch vorzeitige Wehen. Bei gleichzeitiger Gabe von AZT in der Schwangerschaft und postnatal an das Neugeborene wird auch das Risiko möglicher peripartaler Infektionen durch vorzeitige Wehen gesenkt und gleichzeitig eine zusätzliche Infektionsprävention des Feten bei der operativen Durchführung eines Kaiserschnitts gewährleistet.

Der Vorteil einer Kaiserschnittentbindung für die Senkung der perinatalen Übertragung von HIV-1 auf den Fetus war jahrelang umstritten, und die Ergebnisse mehrerer Studien erbrachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. So zeigte die Europäische Studie von 1992 keinen Vorteil der primären Sektio [1], eine Neubewertung [2] ergab allenfalls eine leichte Senkung der Transmissionsrate durch den Kaiserschnitt. Andere Studien [3, 4] ergaben dagegen eine deutliche Senkung der Transmission durch die Kaiserschnittentbindung vor Wehenbeginn, die auch in einer umfangreichen Metaanalyse [5] bestätigt wurde.

„Angesichts der neuerdings berichteten Erfolge der primären Kaiserschnittentbindung zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung stellt sich die Frage, warum jahrelang derart unterschiedliche Ergebnisse publiziert wurden."

Die Problematik zeigte sich besonders bei der französischen Studie von 1996 [6], die einerseits keinerlei Vorteil der primären Sektio ergab, jedoch gleichzeitig einen deutlichen Zusammenhang

Dr. Axel Schäfer
Kliniken für Geburtsmedizin und Pädiatrie,
Charité, Humboldt Universität, D-10117 Berlin

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 569–576 © Springer-Verlag 1999

A. Schäfer · K. Friese · I. Grosch-Wörner · U. Lauper · G. Hebisch · C. Hugger

Primary caesarean section with and without antiretroviral prophylaxis and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1

Summary

Background: Studies of caesarean section and the rate of perinatal transmission of HIV-1 (RPT) have reported conflicting results if AZT was not administered simultaneously.
Methods: To investigate the probable sources of error, 387 singleton pregnancies of HIV-1-infected mothers were enrolled in a prospective, observational study. To avoid contamination of the fetal mouth with maternal blood at caesarean section, the uterus was opened under careful preparation of the fetal membranes, maintaining their integrity as long as possible. To 105 pregnant women AZT was administered at various gestational ages (median 29th week), depending on the stage of the disease of the mother or obstetrical complications. The majority of newborns received AZT for 10 days I.V.
Results: Group 1: For those, for whom vaginal delivery was intended (n=163, RPT=20.2%), this could be realized in 82% of the cases only. There was no significant difference in the RPT (23%–19,5%) between emergency caesarean section and vaginal delivery (odds ratio [OR]=1,25; 95% CI 0,41–3,44). Risk factors of fetal HIV infection ($p \leq 0.05$) were delivery <37th week, rupture of membranes (ROM) ≥4 h, labor ≥5 h before delivery, CD4 ≤400 cells/µl, p24 antigenemia, and viral load. Group 2: If an elective caesarean section (n=119) was intended, the RPT (4,2%) was reduced compared to group 1 (OR=0.17; 95% CI 0.04–0,52; p=0.0002); however, in 16% emergency sections had to be performed because labor or ROM occurred before the planned date of elective caesarean section without difference in the RPT (4–5%) (OR 1,35; 95% CI 0,03–14,51). Significant risks ($p \leq 0.05$) of fetal infection were preterm labor and viral load. Group 3: If an elective caesarean section under AZT (n=105) was intended, the RPT (1,3%) was significantly different to group 1 (OR=0,08; 95% CI 0.1–0.31; p=0.00003), but not to group 2 (OR=0.44; 95% CI 0.04–2.79). However, an elective caesarean section was feasible only in 74% without significant differences in the RPT (1,3–4%) (OR=2,96; 95% CI 0,04– 235,42). Except for the viral load (p=0.04), no risk factor was associated with fetal infection.
Conclusions: Elective and emergency caesarean section, performed early in parturition under surgical care to avoid contamination, significantly decreases the risk of fetal transmission, irrespective of low CD4 cell counts, p24 antigenemia, viral load and ROM, but not preterm labor. Simultaneous administration of AZT in gestation and to the newborn further reduces the risk of peripartal infections and obviously provides additional safety at caesarean sections.

zwischen der Virusübertragung und der Zeit des Blasensprungs vor der Geburt und mit Blut kontaminiertem Fruchtwasser herausstellte. Als Geburtshelfer müßte man erwarten, daß derartige Risiken durch einen Kaiserschnitt vor Blasensprung und Wehenbeginn fast vollständig vermieden werden.

In neuen Auswertungen der französischen [7] und schweizerischen Studie [8] wurde über eine deutliche Reduktion der materno-fetalen Transmission durch eine primäre Sektio bei gleichzeitigem Einsatz einer antiretroviralen Therapie (ART) in der Schwangerschaft berichtet. Trotz dieser Erfolge stellt sich natürlich die Frage, warum in Bezug auf die primäre Kaiserschnittentbindung über lange Jahre derart unterschiedliche Ergebnisse publiziert wurden. Offensichtlich wurden in einigen Studien die Indikationen für den Kaiserschnitt nicht ausreichend berücksichtigt.

Die primäre Sektio ist als Schnittentbindung am wehenfreien Uterus ohne Blasensprung definiert. Jede Kaiserschnittentbindung nach Wehenbeginn oder nach Blasensprung wird als sekundäre Sektio bezeichnet. Eine Ursache für Konfusionen kann sein, daß eine exakte Diagnose des Wehenbeginns und der Öffnung der Zervix meist nur retrospektiv gestellt werden kann. Phasen von Vorwehen sind in der späten Schwangerschaft häufig. Selbst wenn ein primärer Kaiserschnitt geplant ist, kommt es vor, daß Frauen mit Wehen oder Blasensprung ins Krankenhaus eingeliefert werden; der Kaiserschnitt wird dann in der frühen Eröffnungsphase durchgeführt. Die korrekte Bezeichnung hierfür ist sekundäre Sektio, obwohl sich die Indikation und die Bedingungen deutlich von einer Sektio unterscheiden, die wegen eines protrahierten Geburtsverlaufs, eines Geburtsstillstands oder einer fetalen Notsituation durchgeführt werden müssen.

Eine andere Möglichkeit der unterschiedlichen Ergebnisse des primären Kaiserschnitts kann in einer Infektion des Feten bei der operativen Entwicklung durch eine Kontamination mit mütterlichem Blut liegen, die aber durch eine blutarme Kaiserschnittechnik vermieden werden kann [9]. Eine derartige Technik wurde in den meisten deutschsprachigen Zentren bereits seit Jahren vorgenommen. Da diese Zentren zudem vergleichbaren Empfehlungen hinsichtlich der Indikationen zur Sektio folgten, konnten die verfügbaren Daten hinsichtlich des Auftretens von geburtshilflichen Komplikationen und des Einflusses eines Kaiserschnitts mit und ohne ART auf die Transmissionsrate gemeinsam ausgewertet werden.

Methoden

Schwangerschaften HIV-infizierter Frauen wurden bis 1993 prospektiv in verschiedenen Kliniken im Rahmen einer Studie des Bundesministeriums für Gesundheit betreut. In dieser Zeit wurden zumeist vaginale Entbindungen durchgeführt. Die Universitätskliniken Berlin, Frankfurt, Mannheim und Zürich berichteten auch nach dieser Zeit durch Fragebögen über die bei ihnen durchgeführten Kaiserschnitte bei HIV-infizierten Schwangeren ohne und mit ART in der Schwangerschaft. Neugeborenen-Blutuntersuchungen, der Gebrauch von Kopfschwartenelektroden und Stillen war in allen Fällen ausgeschlossen. Bei einem Kaiserschnitt erfolgte die suprazervikale Queruterotomie durch vorsichtige Inzision unter Schonung der fetalen Eihäute. Diese wurden anschließend unter sofortiger Hämostase präpariert und die Uterotomie stumpf nach lateral geweitet. Die Hand des Chirurgen umfährt dabei den vorangehenden Teil des Feten, löst vorsichtig die Eihaut vom zervikalen Seg-

ment und hebt das Köpfchen in den intakten Eihäuten über die Inzisionsebene. Meist reißen die Eihäute in diesem Moment, und dem rasch vollständig entwickelten Feten wird sofort das Fruchtwasser aus Mund und Nase abgesaugt. Als primäre Sektio wurde nur ein Kaiserschnitt gewertet, der am wehenfreien Uterus ohne Blasensprung vorgenommen wurde. Da die Indikationen für eine sekundäre Sektio erheblich voneinander abwichen, wurden die Kaiserschnitte drei Gruppen zugeordnet: ein Kaiserschnitt nach einer angestrebten vaginalen Entbindung (Gruppe 1), nach einer eigentlich geplanten primären Sektio ohne (Gruppe 2) und mit ART (Gruppe 3).

Studiengrundlagen

Ein Kind >6 Monaten und <18 Monaten wurde als HIV infiziert definiert, wenn zwei unabhängige Untersuchungen der HIV-Polymerase-Kettenreaktion ein positives Ergebnis ergaben, oder wenn das Kind die klinischen Kriterien für AIDS [10] erfüllte. Kinder HIV-infizierter Mütter wurden als nicht HIV-infiziert angesehen, wenn (a) diese nach sechs Monaten HIV-Antikörper negativ wurden, wenn sie (b) keinen weiteren Anhalt aufgrund wiederholter negativer HIV-DNA-PCR boten, und wenn sie (c) auch klinisch nicht im weiteren Verlauf der AIDS-Falldefinition entsprachen.

Mütterliche Faktoren

Als mütterliche Faktoren wurden in dieser Studie vorzeitige Wehen (VW) einbezogen, wenn eine stationäre tokolytische Behandlung notwendig wurde, das Gestationsalter bei Entbindung, der beabsichtigte und tatsächliche Entbindungsmodus, die Zeit des Blasensprungs vor Entbindung (BSP) und die Wehendauer vor der Entbindung, wenn regelmäßige myometriale Kontraktionen aufgezeichnet wurden und diese zu einem Befundfortschritt am Muttermund führten. Berücksichtigt wurden des weiteren die Mittelwerte mehrerer Messungen der CD4+-Zellzahl/µl (CD4) in der Schwangerschaft und eine p24-Antigenämie (p24), wenn ein positives Meßergebnis in der Schwangerschaft vorlag. Angaben zur Viruslast (VL=HIV-RNA Kopien/ml) waren erst seit 1996 regelmäßig erhältlich oder wurden aus eingefrorenen Plasmaproben (–70°C), soweit vorhanden, retrospektiv nachbestimmt. Diese wurden ebenfalls als Mittelwerte verschiedener Messungen vor ART-Gabe in die Auswertung einbezogen.

ATZ-Prophylaxe

Als Beginn der AZT Prophylaxe (5×100 mg oral) wurde die 32. Schwangerschaftswoche empfohlen [11], gefolgt von einer primären Sektio unter AZT (+200 mg AZT i.v.) in der 37. bis 38. Schwangerschaftswoche, wenn die Mutter eine CD4-Zellzahl >300/µl oder eine HIV-RNA-Kopienzahl <20 000/ml bei den Voruntersuchungen aufwies. Andernfalls wurde früher, jedoch meist erst nach der 16. Schwangerschaftswoche, mit der AZT-Applikation begonnen. Schwangere mit vorzeitigen Wehen oder Blasensprung vor der 32. Schwangerschaftswoche erhielten unverzüglich AZT. Wenn eine Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche unvermeidlich schien, wurde eine sekundäre Sektio unter AZT-Infusion vorgenommen. Die Mehrheit der Neugeborenen erhielt AZT nur für zehn Tage i.v. (13 mg/kg QID) und andernfalls für sechs Wochen oral.

Tabelle 1
HIV-1-Infektion des Neugeborenen und geplanter Entbindungsmodus

Geplanter Entbindungsmodus *n*=387 Infizierte Kinder/Neugeborene	% infizierte Kinder Odds Ratio (95% KI)	Tatsächlicher Entbindungsmodus	Anzahl infizierte Kinder % infiziert	Odds Ratio (95% KI)
Gruppe 1: vaginale Geburt	20,2%	a) vaginale Geburt	26	1
		n=133 (82%)	19.5%	
	1	b) sek. Sektio	7	1.25 (0.4–3.4)
33/163		*n*=30 (18%)	23%	
Gruppe 2: primäre Sektio	4,2%	a) primäre Sektio	4	0.17 (0.04–0.52),
		n=100 (84%)	4%	*p*=0.0009
	0.17 (0.05–0.47)	b) sek. Sektio	1	0.23 (0.01–1.6)
5/119	*p*=0.0002	n=19 (16%)	5%	
Gruppe 3: primäre Sektio+ART	1,3%	a) primäre Sektio	1	0.05 (0–0.34)
		n=78 (74%)	1.3%	*p*=0.0003
	0.08 (0.1–0.31)	b) sek. Sektio	1	0.16 (0–1.07)
2/105	*p*=0.00003	*n*=27 (26%)	4%	*p*=0.05

ART=antiretrovirale Therapie

Statistische Auswertung

Die Daten der Studie wurden mit folgenden statistischen Hilfsmitteln in den Programmen Epiinfo und SPSS/PC untersucht: χ^2, Fisher's exact test, z score (Mann-Whitney) zum Vergleich von Differenzen zwischen zwei Proportionen, Likelihood Ratio und der multiplen Regressionanalyse.

Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 392 Schwangerschaften von HIV-1-infizierten Frauen mit Lebendgeburten in die Studie aufgenommen. In fünf Fällen konnte der Infektionsstatus des Kindes nicht erhoben werden, da die vaginal entbundenen Kinder vor dem sechsten Lebensmonat ohne klare Diagnose oder Autopsie starben. Eine angestrebte vaginale Entbindung (n=163; TR=20,2%) konnte nur in 82% durchgeführt werden (Tabelle 1). Die Transmission nach sekundärer Sektio (23%) und vaginaler Entbindung (19,5%) unterschied sich in Gruppe 1 nicht signifikant (odds ratio (OR)=1,25; 95% KI 0,41–3,44). In den Subgruppen 1a/1b ergab die Likelihood Ratio (LR) vergleichbare Risiken für ei-

Tabelle 2
Geburtshilfliche und HIV-1-assoziierte Risiken der perinatalen Transmission in den Gruppen 1 bis 3

	Gruppe 1 Infizierte Kinder/Neugeborene	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1, 2, 3
Entbindungswoche median (min–max)	39,1 (26–43) <37=7/18 ≥37=26/145	38 (29–42) <37=0/15 ≥37=5/104	37(27–41) <37=1/43 ≥37=1/62	Gruppe 1–2 |z|=4,9*** Gruppe 2–3 |z|=6,8***
Likelihood ratio	3.8*	1.4	0.07	
Wehendauer; Mittelwert 5–95%	7,4 (2–17,8) ≥5 h=25/97 <5 h=8/66	0,5 (0–3) ≥5 h=0/4 <5 h=1/12 0 h=4/103	0,7 (0–4) ≥5 h=0/2 <5 h=1/20 0 h=1/83	
Likelihood ratio	4,7*	0,76	1,03	
BSP vor Entbindung; median (min–max)	3 (0–120) ≥4 h=24/69 <4 h=8/81 0 h=1/13	0 (0–48) ≥4 h=0/3 <4 h=0/3 0 h=5/113	0 (0–120) ≥4 h=1/6 <4 h=0/5 0 h=1/94	
Likelihood ratio	15,8***	0,52	3,3	
vorzeitige Wehen (%)	14,1% Ja=13/23 nein=25/140	10% Ja=3/12 nein=2/107	21,9% Ja=1/23 nein=1/82	Gruppe 2–3 |z|=2,4*
Likelihood ratio	3,1	9,2**	0,77	
CD4+Zellzahl/µl, Mittelwert 5–95%	511 (119–1062) ≤400/µl=23/72 >400/µl=10/91	460 (178–860) ≤400/µl=3/51 >400/µl=2/68	488 (176–936) ≤400/µl=2/48 >400/µl=0/57	
Likelihood ratio	11***	0.61	3,2	
p24 %	12,8% Ja=13/21 nein=20/142	14,2% Ja=1/17 nein=4/102	22,8% Ja=1/24 nein=1/81	Gruppe 1–3 |z|=2,13*
Likelihood ratio	20,8***	0,12	0,7	
Viruslast/ml, Mittelwert 5–95%	6.280 (0–26 400) Wert fehlt bei 72% ≥10 000/ml=9/12 <10 000/ml=1/33	6.600 (0–21 900) Wert fehlt bei 31% ≥10 000/ml=3/23 <10 000/ml=1/59	14 200 (0–72 200) Wert fehlt bei 28% ≥10 000/ml=2/26 <10 000/ml=0/49	
Likelihood ratio	25***	4*	4,3*	

*Signifikante Erhöhung HIV-infizierter Kinder: *p≤0.05; **p≤0.01; ***p≤0.001; BSP= Blasensprung*

ne fetale Infektion ($p \leq 0.05$) bei einer Entbindung <37. Woche (LR: 3,4 versus 3,9), bei Blasensprung ≥4 h (LR: 8,6 versus 10,2), bei CD4 ≤400 (LR: 6,7 versus 5) oder p24-Nachweis (LR: 9,9 versus 13,6). Da sich das Infektionsrisiko bei vaginaler Entbindung gegenüber einer Kaiserschnittentbindung, die aus geburtshilflicher Indikation in der späten Eröffnungsphase oder frühen Austreibungsphase durchgeführt wurde, nicht unterschied, wurde die Gruppe 1 in der weiteren Untersuchung als ein Kollektiv behandelt.

In der Gruppe 2 (TR=4,2%) mit geplanter primärer Sektio konnte diese nur in 84% als primäre Sektio durchgeführt werden. In den anderen Fällen waren Wehen oder ein Blasensprung vor dem Termin zur Sektio aufgetreten. Die Sektio erfolgte damit als eine sekundäre Sektio, auch wenn diese meist früh in der Eröffnungsphase mit kurzer Wehendauer oder Zeit des BSP stattfand (Tabelle 2). Die Definition primäre oder sekundäre Sektio hatte keinen Einfluß auf die Transmissionsrate (TR=4–5%; OR=1,33; 95% KI=0,03–14,5).

In der Gruppe 3 fand sich mit einer Gesamttransmission von 1,3% zwar ein signifikanter Unterschied zur Gruppe 1, zur TR von Gruppe 2 bestand jedoch kein signifikanter Unterschied (OR=0,44; 95% KI=0.04–2,79). Zusätzlich war in Gruppe 3 eine primäre Sektio nur in 74% durchführbar. Auch dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen primärer und sekundärer Sektio (TR=1,3 versus 4%; OR 0,34; 95% KI=0–27,5) ermittelt werden.

Schwangere der Gruppe 3 erhielten eine AZT-Monotherapie (n=98) oder Kombinationen mit zusätzlichen Nukleosidanaloga im Median ab der 29. (min. 14.–max. 39.) Schwangerschaftswoche bis zum Kaiserschnitt. Die Dauer der Prophylaxe variierte mit einem Median von 28 Tagen (Bereich 1–175). Eine Abhängigkeit des Risikos einer HIV-Transmission zur Dauer der präpartalen oder postnatalen Applikation von AZT war nicht erkennbar, da beide infizierten Kinder dieser Gruppe von der 16. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung und postnatal für 46 Tage behandelt worden waren.

Die Untersuchung der viralen oder geburtshilflich assoziierten Risiken für eine fetale Infektion (Tabelle 2) ergab, daß die Gruppen nicht in allen Risiken vergleichbar waren. So war die Prävalenz von p24-Antigen in Gruppe 3 signifikant zur Gruppe 1 erhöht. Eine Frühgeburt <37. Schwangerschaftswoche war nur in Gruppe 1 ein signifikantes Infektionsrisiko, obwohl der Median der Entbindungswoche in Gruppe 2 und vor allem in Gruppe 3 jeweils signifikant niedriger war. In allen Gruppen fand sich eine klare Assoziation der Viruslast zum kindlichen HIV-1-Infektionsrisiko. Da die Angaben zur Viruslast in allen Gruppe inkomplett waren, bietet die Viruslast nur einen groben Vergleich, der allerdings keinen Anhalt für erhebliche Unterschiede in dieser Hinsicht zwischen den Gruppen ergab.

Für Kinder von Schwangeren der Gruppe 1 war das Risiko für eine Infek-

Tabelle 3
HIV-Infektion des Kindes und kombinierte Risiken der materno-fetalen HIV-1-Transmission (∧=und; ∨=und/oder)

Bedingung		A=(CD4 ≤400/µl∨p24)		B=kein (CD4>400/µl/∨p24)	
Zusatzbedingung	A/B	a: ∧BSP≥4 b: ∧BSP<4	a: ∧+VW b: ∧–VW	a: ∧BSP≥4 b: ∧BSP<4	a: ∧+VW b: ∧–VW
Gruppe 1	A: 26/76	a: 19/32	a: 8/14	5/37	0/9
	B: 7/87	b: 7/44	b: 18/62	2/50	7/78
TR % a–b	34–8	58–16	57–29	13,5–4	(0)–9
|z|	4,13***	3,9***	1,99*	1,6	0,93
Gruppe 2	A: 3/58	a: 0/0	2/6	0/0	1/6
	B: 2/61	b: 3/58	1/52	2/61	1/55
TR % a–b	5,2–3,3	?–5,2	(33)–2	?–3,3	(17)–1,8
|z|	0,51	–	3,26***	–	1,93*
Gruppe 3	A: 2/58	a: 1/4	1/12	0/2	0/11
	B: 0/47	b: 1/54	1/46	0/45	0/36
TR % a–b	3,4–0	(25)–1,9	8–2	?–0	0–0
|z|	1,27	2,43*	1,03	–	–
OR (95 %)	A: 0.1 (0.02–0.38)***	a: –	a: 0.38 (0.03–3.89)	a: –	a: –
Vergleich Gruppe 1–2	B: 0.39 (0.04–2.2)	b: 0.29 (0.05–1.38)	b: 0.05 (0–0.35)***	b: 0.98 (0.07–14)	b: 0.19 (0–1.55)
OR (95 % KI)	A: 0.07 (0.01–0.3)***	a: 0.23 (0–3.33)	a: 0.07 (0–0.79)**	a: –	a: –
Vergleich Gruppe 1–3	B: nd	b: 0.1 (0–0.85)*	b: 0.06 (0–0.4)***	b: nd	b: nd

*Signifikante Erhöhung HIV-infizierter Kinder: *p≤0.05; **p≤0.01; ***p≤0.001*
BSP=Blasensprung, TR=HIV-1 Transmissionsrate, VW=vorzeitige Wehen, OR=Odds Ratio, nd=nicht durch Odds Ratio definiert

tion signifikant assoziiert mit immunologischen bzw. viralen Faktoren wie CD4 ≤400/µl, p24-Antigennachweis oder VL ≥10 000/ml und geburtshilflichen Faktoren wie Frühgeburt <37. Woche, BSP ≥4 h oder Wehendauer vor Geburt ≥5 h. Unter der Einschränkung, daß vorzeitige Wehen nicht zu einer Frühgeburt führten, bildeten vorzeitige Wehen keinen signifikanten Risikofaktor in dieser Gruppe.

„In allen Gruppen fand sich eine klare Assoziation zwischen mütterlicher Viruslast und kindlichem HIV-Infektionsrisiko."

In Gruppe 2 waren VL ≥10 000/ml und vorzeitige Wehen die einzigen signifikanten Risiken für eine fetale Infektion. Allerdings konnten vorzeitige Wehen in dieser Gruppe keine vaginale Frühgeburt verursachen, da in diesen Fällen selbst in der frühen Schwangerschaft eine sekundäre Sektio durchgeführt wurde. Für die Einschätzung des Schweregrads vorzeitiger Wehen ergaben sich keine ausreichenden Anhaltspunkte, denn weder die Dauer der tokolytischen Behandlung noch die Woche der Krankenhauszuweisung zeigten einen Zusammenhang zum Risiko der kindlichen HIV-1-Infektion. Für Kinder der Gruppe 3 bestand nur dann ein Infektionsrisiko, wenn die VL ≥10 000/ml war.

„Der Einfluß geburtshilflicher Risiken konnte durch eine frühzeitige Kaiserschnittentbindung deutlich reduziert werden."

Bei 78% der infizierten Kinder in der Gruppe 1 lag die CD4-Zellzahl der Mutter ≤400/µl und/oder p24-Antigen war nachweisbar. Bei allen Müttern, für die diese Bedingungen in Gruppe 1 zutrafen, lag die TR bei 34% (Tabelle 3). Mit dem Zusatzkriterium BSP ≥4 h wurden 61% der kindlichen Infektionen bei einer TR von 58% (OR: 2.81; 95% KI 1.1–7.2; p=0.016) erfaßt. Obwohl die Zeit des Blasensprungs und die Wehendauer vor Entbindung in der multiplen Regression (F=19,9; p=0.000) eng verbunden waren, konnte unter der Bedingung (CD4 ≤400 und/oder p24) nur für BSP ein signifikanter Bezug zur Infektion (F=10,7; p=0.001) ermittelt werden, nicht aber für die Wehendauer (F=3,8; p=0.054).

Die Vorbedingung (CD4 ≤400 und/oder p24) war nicht mit der generellen Inzidenz von vorzeitigen Wehen (OR=1.23; 95% KI 0.76–2) oder Frühgeburt <37. Woche (OR=1,85; 95% KI 0.65–5.3) assoziiert. Allerdings zeigten sowohl Kinder der Gruppe 1, als auch der Gruppe 2 eine signifikante Assoziation zwischen einer CD4-Zellzahl ≤400 und/oder p24-Antigennachweis bei der Mutter und der kindlichen HIV-Infektion (Tabelle 3). Entsprechend war der Einfluß viraler Risiken (wie CD4 ≤400 und/oder p24-Antigennachweis) und geburtshilflicher Risiken (wie Frühgeburt <37. Woche oder BSP ≥4 h oder Wehendauer vor Geburt ≥5 h) auf die Übertragungsrate signifikant durch einen primären oder frühen Kaiserschnitt reduziert. Fetale Infektionen, die nicht mit diesen Kriterien verbunden werden konnten oder die mit vorzeitigen Wehen assoziiert waren, wurden offenbar zusätzlich durch eine ART in der Schwangerschaft und postpartal vermieden.

Diskussion

Trotz der eindeutigen Reduktion der vertikalen Transmission bestehen Bedenken gegenüber einer AZT-Monotherapie in der Schwangerschaft. Hierdurch muß ein vermehrtes Entstehen von AZT-resistenten Virustypen [12] in der Mutter und beim Kind befürchtet werden. Die Gefahr dadurch verlorener therapeutischer Optionen im weiteren Verlauf der HIV-Erkrankung kann durch eine kürzere Dauer der AZT-Gabe vor dem Kaiserschnitt – und die wurde bereits als ausreichende Maßnahme bei vaginalen Entbindungen gezeigt [13, 14] – gemindert werden. Durch den vorhersehbaren verstärkten Einsatz von Kombinationstherapien wird diese Gefahr und der prophylaktische Effekt auf die kindliche Infektion möglicherweise in einem Ausmaß steigen, daß ein Kaiserschnitt nur noch einen geringen zusätzlichen Benefit eröffnet. Andererseits können dadurch die Risiken fetaler Nebenwirkungen steigen. Zudem erhöht sich mit dem breiten Einsatz von Mehrfachtherapien außerhalb der Schwangerschaft auch die Gefahr der weiteren Entstehung von resistenten Virustypen.

Ein primärer oder sekundärer Kaiserschnitt früh in der Eröffnungsphase kann fast 75% der zu erwartenden kindlichen HIV-1-Infektionen vermeiden. Die etablierten Risiken für eine vertikale Transmission wie niedrige CD4-Zellzahlen, p24-Antigen oder die Zeit des Blasensprunges verlieren an Bedeutung, und nur die Viruslast behält in eingeschränktem Umfang ihren prädiktiven Wert. Fetale Infektionen, die vermutlich mit einer präpartalen Infektionsübertragung und vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht werden können, werden zusätzlich vermindert, wenn AZT in der Schwangerschaft und postnatal bei gleichzeitiger primärer Sektio eingesetzt wird. Kindliche Infektionen sind unter diesen Bedingungen eigentlich nur noch bei resistenten Virusvarianten oder schweren geburtshilflichen Komplikationen zu befürchten. Andererseits darf nicht übersehen werden, daß die Kaiserschnitte in dieser Studie häufig sehr früh in der Schwangerschaft vorgenommen wurden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß dies ebenfalls einen Einfluß auf die Senkung der Transmissionsrate hatte, da die Mehrheit der fetalen Infektionen offenbar erst spät in der Schwangerschaft erfolgt [15–18]

„Ein primärer oder sekundärer Kaiserschnitt früh in der Eröffnungsphase kann fast 75% der zu erwartenden kindlichen HIV-1-Infektionen vermeiden."

Eine fortgeschrittene HIV-Infektion der Mutter oder eine nicht sichere Definition des Kaiserschnitts sollten nach den Ergebnissen dieser Studie keinen gravierenden Einfluß auf das Ausmaß der vertikalen Transmission haben und scheiden als Erklärung für die unterschiedlichen Transmissionsraten bei alleiniger Sektioentbindung aus. Daher muß die Möglichkeit einer Infektion unter der Kaiserschnittentbindung in Betracht gezogen

werden. Offenbar kann diese Gefahr durch eine vorsichtige, atraumatische Präparation der Eihäute beim Kaiserschnitt und die Vermeidung einer Kontamination des Feten verringert werden, und dies muß nicht unbedingt mit einer aufwendigen chirurgischen Technik erfolgen, wie kürzlich beschrieben [10].

Jedoch ist es selbst für einen chirurgisch erfahrenen Geburtshelfer nahezu unmöglich, eine Kontamination des Fruchtwassers mit mütterlichem Blut in allen Fällen zu vermeiden. Eine tiefsitzende Vorderwandplazenta oder eine ausgeprägte uterine Varikosis erhöhen das Risiko einer Kontamination. Wenn eine HIV-1-Infektionsübertragung unter diesen Bedingungen stattfinden kann, dann muß der Fetus in der Fruchthöhle extrem gefährdet sein, da die Zeit von der Uterotomie bis zur vollständigen Entbindung gewöhnlich unter 30 Sekunden betragen sollte.

„Fetale Infektionen werden zusätzlich vermindert, wenn AZT in der Schwangerschaft und postnatal bei gleichzeitiger primärer Sektio eingesetzt wird."

Trotz vieler Berichte zur intrapartalen Exposition der fetalen oropharyngealen Mukosa mit HIV-RNA [19] fehlt bisher der prädiktive Zusammenhang zur kindlichen Infektion und der Nachweis von tatsächlicher Infektiösität der RNA. Infektiöses Virus konnte aus Magenaspiraten von HIV-exponierten Neonaten kultiviert werden [20]. Die orale und die mukosale Absorption von SIV [21] führte effizient zu einer Infektion im Tiermodel. Eine experimentelle Kontamination von Fruchtwasser mit SIV [22] infizierte die Mehrheit der Feten. Obwohl die orale Aufnahme von HIV-1 durch die Muttermilch auch bei Neugeborenen Bedeutung hat, ist dieser Infektionsweg zumeist abhängig von der Dauer des Stillens [23, 24].

Andererseits sollte nicht vergessen werden, daß ein vollständiges Absaugen von Fruchtwasser aus dem Mund und tieferen Regionen des Halses des Neugeborenen unmöglich ist [25]. Als weitere mögliche Alternative bei der raschen peripartalen Infektionsübertragung muß daher auch die pulmonale Aspiration [26] von kontaminiertem Fruchtwasser mit dem ersten tiefen Atemzug und eine primäre Infektion von alveolären Makrophagen [27] in Erwägung gezogen werden. Dies kann natürlich auch nach einem Blasensprung relevant werden, da die fetalen Membranen gewöhnlich auf eine lange Strecke bis zum Rand der Plazenta aufreißen. Mütterliche Dezidua und das innere zervikale Segment der sich bei der Geburt zurückziehenden Zervix sind dabei direkt zum Fruchtwasser exponiert. Nach einem Blasensprung werden erhebliche Mengen von Fruchtwasser hinter dem vorangehenden fetalen Teil zurückgehalten, der die Beckenöffnung versiegelt. Eine Kontamination durch infektiöses HIV ist unter diesen Bedingungen möglich durch:

1) Mikrohämorrhagien aus rupturierten mütterlichen Gefäßen im überdehnten Uterus,
2) Virusproduktion durch aktivierte, provirale DNA enthaltende Lymphozyten und Makrophagen, die reichlich in der Dezidua vorhanden sind; und
3) deren Chemoattraktion bei der späten Eröffnungsphase und Dilatation durch proinflammatorische Zytokine [28] die in der materno-fetalen Grenzschicht freigesetzt werden und die Synthese von HIV in virusinfizierten Zellen stimulieren können [29]. Die Verstärkung dieses Vorgangs bei einer Chorioamnionitis und ihre Assoziation zur fetalen HIV-1-Infektion wurde unlängst durch Goldenberg diskutiert [30].

Die prophylaktische Gabe von AZT in der Schwangerschaft und an das Neugeborene [31] scheint die vertikale Transmission auf verschiedenen Ebenen einzuschränken, die allerdings schwer voneinander zu trennen sind: es schützt den Feten im Sinne einer postexpositionellen Prophylaxe; es reduziert mögliche peripartale Infektionen und Infektionen im Zusammenhang mit vorzeitigen Wehen; nach einem Blasensprung senkt es das Risiko einer Infektion des Feten durch eine virale Kontamination des Fruchtwassers; während eines Kaiserschnitts schützt es den Feten gegen eine mögliche Kontamination und erhöht damit die Sicherheit bei der operativen Kaiserschnittentbindung.

Literatur

1. European Collaborative Study (1992) **Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1.** Lancet 339: 1007–1012
2. European Collaborative Study (1994) **Caesarean section and the risk of vertical transmission of HIV-1 infection.** Lancet 343: 1464–1467
3. Tovo PA, de-Martino M, Gabiano C et al. (1996) **Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. Italian Register for HIV Infection in Children.** J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 11: 88–94
4. Maguire A, Sanchez E, Fortuny C, Casabona J (1997) **Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of cesarean section. The Working Group on HIV-1 Vertical Transmission in Catalonia.** AIDS 11: 1851–1857
5. Read J (1998) **Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies (The International Perinatal HIV Group).** 12th World AIDS Conference 1998: 23603
6. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A et al. (1996) **Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: The French perinatal cohorts.** Am J Obstet Gynecol 175: 661–667
7. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A et al. (1998) **Perinatal HIV Transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort.** JAMA 280: 55–60
8. Kind C, Rudin R, Siegrist C-A et al. (1998) **Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis.** AIDS 12: 205–210
9. Towers CV, Deveikis A, Asrat T, Major C, Nageotte MP (1998) **A bloodless cesarean section and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus.** Am J Obstet Gynecol 179: 708–714
10. CDC (1994) **1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age.** MMWR 43: 1–10
11. Schaefer A, Friese K (1996) **Maßnahmen zur Senkung des materno-fetalen HIV-Transmissionsrisikos.** Dt Ärztebl 93: A-2234–2236
12. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW et al. (1998) **Materal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076.** J Infect Dis 177: 557–564

13. Vuthipongse P, Bhadrakom C, Chaisilwattana P et al. (1998) **Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission – Thailand 1996–1998.** MMWR 47: 151–154
14. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. (1998) **Abbreviated regimens of ziovudine prophylaxis and perinatal transmission of human immunodeficency virus.** N Engl J Med 339: 1409–1414
15. Rogers AB, Hoover EA (1998) **Maternal-fetal feline immunodeficiency virus transmission: timing and tissue tropisms.** J Infect Dis 178: 960–967
16. Mandelbrot L, Brossard Y, Aubin JT et al. (1996) **Testing for in utero human immunodeficiency virus infection with fetal blood sampling.** Am J Obstet Gynecol 175: 489–493
17. Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M et al. (1991) **HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission of HIV.** Lancet 338: 203–207
18. Bertolli J, St Lauis ME, Simonds FJ et al. (1996) **Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire.** J Infect Dis 174: 722–726
19. Ait-Khaled M, Lyall EG, Stainsby C et al. (1998) **Intrapartum mucosal exposure to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) of infants born to HIV-1-infected mothers correlates with maternal plasma burden.** J Infect Dis 177: 1097–1100
20. Nielson K, Boyer P, Dillon M et al. (1996) **Presence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 and HIV-1-specific antibodies in cervicovaginal secretions of infected mothers and in the gastric aspirates of their infants.** J Infect Dis 173: 1001–1004
21. Baba TW, Koch J, Mittler ES et al. (1994) **Mucosal infection of neonatal rhesus monkeys with cell free SIV.** AIDS Res Hum Retroviruses 10: 351–357
22. Fazely F, Sharma PL, Fratazzi C et al. (1993) **Simian immunodeficiency virus infection via amniotic fluid: a model to study fetal immunopathogenesis and prophylaxis.** J Acquir Immune Defic Syndr 6: 107014
23. Leroy V, Newell ML, Dabis F et al. (1998) **International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child transmission of HIV.** Lancet 352: 597–600
24. Taha T, Miotti N, Kumwenda H et al. (1998) **HIV infection due to breastfeeding in a cohort of babies not infected at enrollment.** 12th World AIDS Conference; 457/23270
25. Pfenninger E, Dick W, Brecht-Kraus D et al. (1984) **Investigation of intrapartum clearance of the upper airway in the presence of meconium contaminated amnionic fluid using an animal model.** J Perinat Med 12: 57–68
26. Haddad B, Fulla Y, Genest F, Richard D, Cabrol D (1995) **Respiration of amniotic fluid in near-term foetal rabbit.** Eur J Obstet Genecol Reprod Biol 62: 247–250
27. Guay LA, Sierra-Madero JG, Finegan CK, Rich EA (1997) **Mediation of entry of human immunodeficiency virus-1 into alveolar macrophages by CD4 without faciliation by surfactant-associated protein-A.** Am J Respir Cell Mol Biol 16: 421–428
28. Fortunato SJ, Menon RP, Swan KF, Menon R (1996) **Inflammatory cytokine (interleukins 1, 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha) release from cultured human fetal membranes in response to endotoxic lipopolysaccharide mirrors amnionic fluid concentrations.** Am J Obstet Gynecol 176: 1861–1862
29. Fan ST, Hsia K, Edgington TS (1994) **Upregulation of human immunodeficiency virus-1 in chronically infected monocytic cell line by both contact with endothelial cells and cytokines.** Blood 84: 1567–1572
30. Goldenberg RL, Vermund SH, Goepfert AR, Andrews WW (1998) **Choriodecidual inflammation: a potentially preventable cause of perinatal HIV-1 transmission?** Lancet 352: 1937–1940
31. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. (1998) **Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of human immunodeficiency virus.** N Engl J Med 339: 1409–1414

Neue Bücher

In den vergangenen Wochen erreichten uns die unten aufgeführten Neuankündigungen. Ausgewählte Titel werden in nächster Zeit besprochen.

B. Schmid, C. Hartmeier, C. Bannert
Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe
6., überarb. u. aktual. Aufl.; Stuttgart: WVG, 1999. 275 S., 26 Abb., 132 Tab., (ISBN 3-8047-1609-1), kart., DM 22,–

G. Polak
Das Handbuch Public Health
Wien: Springer, 1999. 502 S., 14 Abb., (ISBN 3-211-83176-2), geb., DM 148,–

Deutsche Krebsgesellschaft
Interdisziplinäre Leitlinien 1999
München, Bern, Wien: Zuckschwerdt, 1999. 208 S., 13 Abb., 17 Tab., (ISBN 3-88603-665-0), Pb., DM 48,30

H. Kretschmer, G. Kusch
Reisemedizin
Stuttgart, Jena, Lübeck: Urban & Fischer, 1999. Ca. 684 S., ca. 120 Abb. mit 4-farb. Tafelteil, (ISBN 3-437-21510-8), geb., DM 158,–

B. Rost, A. Otten
Ernährung im Kindesalter
Stuttgart: WVG, 1998. 180 S., 29 Abb., 29 Tab., (ISBN 3-8047-1590-7), kart., DM 38,–

J. Bircher, W. Sommer
Klinisch-pharmakologische Datensammlung
2., völlig neu bearb. Aufl.; Stuttgart: WVG, 1999. 752 S., (ISBN 3-8047-1608-3), geb., DM 136,–

M. H. Schmidt
Kinder- und Jugendpsychatrie
Köln: Deutscher Ärzte Vlg., 1999. 290 S., 3 Abb., 7 Schemata, 25 Tab., (ISBN 3-7691-1131-1), brosch., DM 59,–

H. Spiess
Impfkompendium
5., völlig neu bearb. Aufl.; Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 375 S., 18 Abb., 38 Tab., (ISBN 3-13-498905-0/694), flex. Taschenbuch, DM 49,90

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 577–582 © Springer-Verlag 1999

M. Stiehler · AIDS-Beratung im Gesundheitsamt Dresden

AIDS- und Hepatitis-prävention im sächsischen Justizvollzug

Risikosituation und Schutzmöglichkeiten

Zusammenfassung

Die Risikosituation zu HIV/AIDS und Hepatitis stellt sich im sächsischen Strafvollzug zum Teil anders dar als in den alten Bundesländern. Insbesondere ist ein deutlich geringerer intravenöser Konsum von Drogen zu verzeichnen. Es bestehen jedoch Infektionsrisiken, zudem ist der allgemeine Suchtmittelkonsum sehr hoch einzuschätzen. Damit stellt sich die Frage nach umsetzbaren Präventionsmaßnahmen, die der spezifischen sächsischen Gefängnissituation Rechnung tragen. Der Möglichkeit, strukturell einer Angleichung an die i.v. Drogensituation der alten Bundesländer entgegenzuwirken, werden wenig Chancen eingeräumt.

Schlüsselwörter

Infektionsrisiken · HIV/AIDS · Hepatitis · Verhaltens- und Verhältnisprävention

Gefängnisse – Drogenkonsum – HIV-Infektionen

Seit Beginn der neunziger Jahre wird die Frage der AIDS-Prävention im Justizvollzug auch wissenschaftlich thematisiert [1]. Dabei wurde auf die besondere Situation der Gefängnisse verwiesen, die sowohl bezüglich der Risiken als auch des Schutzverhaltens anzutreffen ist. Die Risiken wurden und werden als besonders hoch, die Möglichkeiten des Schutzverhaltens als besonders niedrig eingeschätzt.

„Risiken für HIV-, HBV- und HCV-Infektionen in Gefängnissen ergeben sich vor allem aus intravenösem Drogengebrauch, mangelnder Hygiene beim Tätowieren und ungeschützten sexuellen Kontakten."

Die Risiken einer HIV-Infektion im Strafvollzug liegen in erster Linie im intravenösen (i.v.) Drogengebrauch. Ein sehr hoher Anteil drogengebrauchender Menschen wird inhaftiert – nicht allein wegen Drogenbesitzes, sondern oft auch aufgrund von Beschaffungskriminalität. Schätzungen gehen davon aus, daß etwa 30% der Gefangenen drogenabhängig sind [2], Stöver schätzt die Gesamtzahl in allen Bundesländern auf ca. 20 000 [3]. „Drogenabhängige (bilden) in allen Gefängnissen westlicher Industrienationen die größte Gruppe" [4]. „Das drogenfreie Gefängnis ist eine Illusion .... Eine Anstalt wie Berlin-Tegel gilt als größte geschlossene Drogenszene Europas" [4].

Das Risiko, sich über Spritzentausch eine HIV-Infektion zuzuziehen, ist entsprechend hoch, die Möglichkeit, Drogen mit sauberen Spritzen zu applizieren, gering. Es gibt Drogen im Überfluß, aber nur wenige Spritzen, da diese schlecht eingeschleust werden können. So muß festgestellt werden, daß „im Gegensatz zu den Erhebungszahlen außerhalb des Justizvollzuges ... sich im Justizvollzug eine hohe Korrelation zwischen positiven HIV-Befunden und Drogenabhängigkeit" zeigt [5]. Diese Sichtweise verschärft sich noch, wenn die Hepatitis-B- und -C-Prävalenz hinzugezogen wird. Hier wird gar von gefängnisspezifischen Krankheiten („desmoterischen Infektionen") gesprochen [6]. Ihr Auftreten ist im Strafvollzug etwa 100- bis 200mal häufiger als in der Normalbevölkerung.

Die Reaktionen auf diese Situation können in zwei Richtungen ausfallen. Zunächst kann versucht werden, das Problem zu leugnen bzw. den Drogengebrauch in den Gefängnissen einzudäm-

Matthias Stiehler
AIDS-Beratung im Gesundheitsamt Dresden,
Prellerstraße 5, D-01309 Dresden

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 577–582 © Springer-Verlag 1999

M. Stiehler

Prevention of AIDS and hepatitis in Saxon prisons, risk and possibility of protection

Summary

In Saxon prisons the risk of infection by HIV or hepatitis viruses differs from those in the Western German federal states in certain aspects. Particularly the intravenous use of drugs plays a minor role. Nevertheless there are other risks of transmission, and the general consumption of (non-injectable) drugs is estimated to be very high. Therefore a need exists for adequate and suitable measures of prevention, taking into account the specific situation in Saxon prisons. Supposedly the chances to structurally counteract the development of the same intravenous drug use habits as in Western Germany are low.

Key words

Transmission risks · HIV/AIDS · Hepatitis · Behavioral prevention and structural prevention

men. Diese Politik hat jedoch in den vergangenen Jahren zu keinen durchgreifenden Erfolgen geführt. Es gab bisher keinen tauglichen Versuch, ein bereits vorhandenes Drogenproblem in einem Gefängnis wieder auszuräumen. Der zweite Weg liegt in einer Bereitstellung steriler Spritzen nach dem Vorbild von Spritzentauschprogrammen außerhalb der Gefängnisse. Dieser Weg setzt sich zunehmend durch (Niedersachsen, Hessen, Berlin). Es scheint auch keine Alternative zu geben, wenn die Gesundheitsgefahren vermindert werden sollen [7].

Die besondere Situation in den neuen Bundesländern

Die Präventionsdiskussion um HIV und AIDS im Strafvollzug spiegelte bisher nur die Situation in den alten Bundesländern wider. Für die neuen Länder konnte Anfang der neunziger Jahre eine vergleichsweise harmlose Ausgangssituation angenommen werden. Dies war in der sehr niedrigen HIV-Prävalenz zu Beginn der deutschen Einheit (1990 betrug die Zahl der bekannten HIV-Infizierten in allen neuen Bundesländern 133 [8]) und in der ebenfalls geringen Rate i.v. Drogenabhängiger begründet. Die Frage war jedoch, wie schnell eine Angleichung an „Westverhältnisse" geschieht, wie rasch sich gerade in einem Binnensystem, wie es das Gefängnis darstellt, ein Ausprobieren neuer Möglichkeiten durchsetzt. Entsprechend gab es von Beginn an Bemühungen, AIDS-Prävention auch in den Gefängnissen anzubieten.

Zunächst fanden (und finden) Gruppenveranstaltungen mit Gefangenen und Weiterbildungen für Bedienstete statt. Hier soll über Gefahren aufgeklärt, hier sollen Ängste besprochen, rechtliche Regelungen erläutert und Kondome verteilt werden. Damit bewegt sich für die neuen Bundesländer AIDS-Prävention im Strafvollzug im Rahmen dessen, was in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre in den alten Bundesländern anzutreffen war. Der Unterschied liegt jedoch bis heute in einer kaum vorhandenen i.v. Drogenszene. Aus diesem Grund stellt sich die Frage nach der Relevanz von AIDS-Prävention in den Gefängnissen der neuen Bundesländer.

Die dortigen AIDS-Berater, die in den Strafvollzügen tätig sind, befinden sich unter Legitimationsdruck, ihre Arbeit wird teilweise von der Administration in Frage gestellt. So bestreitet zum Beispiel der zuständige Abteilungsleiter im sächsischen Justizministerium die Notwendigkeit AIDS-präventiver Gruppenveranstaltungen unter den Gefangenen.

„Aufgrund der bis heute kaum vorhandenen Drogenszene in den neuen Bundesländern wird die Frage nach der Relevanz von AIDS-Prävention in den Gefängnissen aufgeworfen."

Dadurch ergab sich die Notwendigkeit, die Situation in den Gefängnissen der neuen Bundesländer (hier: Sachsen) zu evaluieren, wie sie sich bezogen auf HIV/AIDS-relevantes Risikoverhalten und Risikoverhältnisse darstellt. Ergebnis sollte die Entwicklung eines eigenen Selbstverständnisses sein, das weder bagatellisiert noch allein auf die prekäre Situation in den alten Bundesländern schaut. Diesem Zweck diente eine Untersuchung zur AIDS-Prävention im sächsischen Justizvollzug, die seit 1996 im Rahmen einer externen Promotion durchgeführt wurde und deren Ergebnisse hier berichtet werden.

Das Forschungsdesign

Neben einer Materialanalyse, die auf statistische Daten des Landesamtes für Statistik, des Sächsischen Staatsministeriums der Justiz und anderer offiziell zugänglicher Dokumente zurückgriff, wurde eine schriftliche Befragung aller im sächsischen Justizvollzug tätigen externen AIDS-Berater durchgeführt (n=14). Der Fragebogen umfaßte 84 geschlossene und halboffene Fragen, die die Situation, den Informationsstand der Gefangenen und Bediensteten zu HIV/AIDS und zu Hepatitis, präventive Fragen, die Praxis des HIV-Tests und den Umgang mit HIV-Infizierten thematisierten.

Auf der Grundlage der gewonnenen Ergebnisse wurden in zwei Justizvollzugsanstalten insgesamt 31 Tiefeninterviews durchgeführt. Unter den Befrag-

ten waren 13 Inhaftierte, zehn Fachdienste (darunter ein Anstaltspfarrer) und acht Bedienstete des Allgemeinen Vollzugsdienstes. Die Interviews waren leitfadengestützt und wurden qualitativ (angelehnt an „Grounded Theory“ [9]) ausgewertet. Inhalte der Interviews waren auch hier die Situation zu HIV/AIDS, Drogen, Sexualität u.a., der Aufklärungsstand zu HIV/AIDS und Hepatitis, die Testpraxis, der Umgang mit Infizierten und präventive Potentiale.

Ergebnisse

Der Anteil bekannter HIV-infizierter Gefangener ist – entsprechend der Situation auch außerhalb der Gefängnisse – im sächsischen Justizvollzug sehr gering. Er bewegt sich im gesamten Bundesland durchschnittlich zwischen fünf und zehn Gefangenen, wobei diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Zahl derjenigen bietet, die insgesamt (kumuliert) den Strafvollzug tangierten. Nach Angaben des sächsischen Justizministeriums werden hierzu keine Daten erhoben. Zugleich war kein Inhaftierter bekannt, der sich mit Sicherheit innerhalb der Gefängnismauern infiziert hatte (jedoch gibt es auch hier keine verläßliche Erhebung).

Zur Risikosituation in den sächsischen Gefängnissen lassen sich die folgenden Aussagen treffen.

i.v. Drogenkonsum

Das Justizministerium ist der Ansicht, daß es keinen i.v. Drogenkonsum gibt und daß auch die allgemeine Drogenproblematik unter Kontrolle sei. Diese Aussage wird durch die vorliegende Untersuchung in zweierlei Hinsicht in Frage gestellt. Zum einen gelang der Nachweis, daß es (wenn auch sehr vereinzelt) i.v. Drogenkonsum auch in sächsischen Gefängnissen gibt. Konkret wurde in beiden Vollzugsanstalten, in denen Tiefeninterviews durchgeführt wurden, jeweils ein Fall von i.v. Drogenkonsum bezeugt. Die Aussage, daß Drogenspritzen vorhanden sind, ist schon deshalb bedeutsam, weil der Nachweis mit sozialwissenschaftlichen Methoden nur schwer zu führen ist. Es handelt sich um ein Thema, das von Gefangenen, Bediensteten, den Anstaltsleitungen und dem Ministerium gleichermaßen tabuisiert wird. Zum zweiten kann auch nicht davon gesprochen werden, daß das Drogenproblem unter Kontrolle sei.

„Genommen wird, was zu bekommen ist“ – ist die Einschätzung sowohl der Fachdienste als auch der Gefangenen selbst. An erster Stelle stehen Tabletten; auch selbst hergestellter oder eingeschleuster Alkohol, Reinigungsmittel (zum Schnüffeln) und Cannabis werden appliziert. Die Gefangenen sind nicht wählerisch, sie sind gern bereit, Neues auszuprobieren. Infolgedessen ist die Gefahr des zunehmenden Konsums härterer Drogen in jedem Fall gegeben. Sachsen bildet hier keine Ausnahme gegenüber anderen Regionen, auch wenn die Versuchung groß zu sein scheint, die vermeintlich günstige (weil noch nicht so zugespitzte) Situation als Erfolg zu buchen.

„Auch wenn es nur sehr vereinzelt zu einer intravenösen Applikation von Drogen kommt, ist das Ausmaß des allgemeinen Suchtmittelkonsums beängstigend.“

Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens von i.v. Drogengebrauch sind Spritzentauschprogramme zum jetzigen Zeitpunkt nicht angezeigt. Auf der anderen Seite sollte die gegebene Situation in ihrer potentiellen Dynamik ernst genommen werden. Maßnahmen sollten ergriffen werden, die das Suchtpotential in den Gefängnissen senken. Damit ist nicht verstärkte Kontrolle gemeint, sondern strukturelle Maßnahmen, die den „Zwang zur Sucht“ reduzieren. Zugleich bedarf es der weiteren Aufmerksamkeit, denn bei Veränderungen der gegenwärtigen Situation kann sich die Frage der Notwendigkeit von Spritzentauschprogrammen neu stellen.

Tätowieren

In erheblichem Maße problematisch ist die Situation des Tätowierens. Zwar ist bei dieser sehr verbreiteten Praxis die Gefahr einer HIV-Infektion gering. Jedoch ist das Risiko einer Hepatitis-B- bzw. -C-Infektion nicht unerheblich [10, 11]. Als problematisch ist hier vor allem die institutionelle Dynamik anzusehen. Tätowieren ist fester Bestandteil der gefängnisinternen Subkultur. Der Reiz des Tätowierens liegt für die Gefangenen in der Selbststigmatisierung und im Sichtbarmachen des eigentlich verbotenen Tuns. Das Tätowieren soll in besonders augenscheinlicher Weise die „Freiheit“ der Gefangenen innerhalb einer Institution zeigen, deren Zugriff auf ihr Leben als „total“ definiert werden kann [12].

Bereits diese Beschreibung zeigt, daß es sich bei diesem Tun nicht um Launen oder zufällige Erscheinungen handelt, sondern um wesentliche Bestandteile der institutionellen Dynamik. Dies zeigen die Äußerungen der Inhaftierten und der Gefängnismitarbeiter. Sind die Gefangenen stolz auf ihr Tun, reagieren auch ansonsten verständnisvolle Fachdienste mit entschiedener Verurteilung und Ablehnung. In der Logik der Gefangenen heißt das, daß sie ihr Ziel erreichen. Sie äußern Ablehnung des Gefängnisses, und sie bekommen die Ablehnung zurück.

Problematisch ist unter dem Blickwinkel der durchgeführten Untersuchung der gesundheitsgefährdende Aspekt. Eine Infektionsgefährdung wird heruntergespielt: „Es wird schon nichts passieren.“ „Die Nadeln werden doch abgewischt.“ usw. Auf Seiten der Mitarbeiter kann man sich nicht vorstellen, daß instrumentelle Hilfen (saubere Nadeln, Desinfektionsmittel) ausgegeben werden: „Möglichkeiten zum Desinfizieren würden die Praxis dulden. Das geht nicht“, „Hygienische Ratschläge würden eine Akzeptanz vermitteln“ usw.

Angesichts der nicht zu vernachlässigenden Gesundheitsgefahren ist hier über eine sinnvolle und machbare Strategie nachzudenken, wobei der institutionelle Aspekt nicht vernachlässigt werden darf.

Sexuelle Kontakte

Auch wenn sexuelle Kontakte unter den Gefangenen nicht verboten sind, handelt es sich hierbei ebenso wie beim Suchtmittelkonsum um ein Tabuthema. Die

Gefangenen befinden sich in einem Konflikt, da sie einerseits den Wunsch nach Nähe, Zärtlichkeit und Sexualität spüren, andererseits das Fehlen von Frauen am eigenen Selbstverständnis als heterosexueller Mann rührt (sofern sie sich nicht als homosexuell definieren) [13]. Trotz der Tabuisierung wurde in der Befragung einhellig das Zustandekommen sexueller Kontakte in den Vollzugsanstalten bestätigt. Quantifizierungen waren nicht möglich. Auch werden solche Kontakte nicht als grundsätzlich normal angesehen. Keiner der befragten Inhaftierten gab an, selbst innerhalb der Gefängnismauern sexuell aktiv zu sein. Andererseits wurde auch mehrfach von Prostitution unter den Gefangenen gesprochen.

Problematisch an der Tabuisierung ist auch hier der Infektionsschutz. So ist es in den Gefängnissen nicht möglich, anonym Kondome zu bekommen. Eine generelle Ausgabe an jeden Gefangenen scheiterte in der JVA Dresden daran, daß Bedienstete aus den Zellenfenstern mit wassergefüllten Kondomen beworfen wurden. Sinnvoll erwies sich in einer Vollzugsanstalt die Kondomvergabe über eine Vertrauensperson (Sozialarbeiter), an die sich insbesondere jugendliche Gefangene wandten. In anderen Justizvollzügen gab es zwar die Möglichkeit, sich im medizinischen Dienst Kondome geben zu lassen, aber die Schwelle (Anmeldung und Vorbringen des Anliegens) ist hierfür und vor allem aufgrund der Tabuisierung von Sexualität so hoch, daß diese Möglichkeit faktisch nicht genutzt wird.

Angesichts dieser kaum vorhandenen Schutzmöglichkeit kann es beruhigen, daß die Infiziertenzahl in den sächsischen Gefängnissen sehr gering ist. Da diese epidemiologische Aussage jedoch nichts über den konkreten Einzelfall aussagt, ist auch hier über präventive Schritte nachzudenken. Diese können zunächst in Aufklärung bestehen, dürfen sich jedoch darin nicht erschöpfen. Hier sind umfassendere Maßnahmen anzudenken, die auch strukturell wirksam sind. Dabei sollte einerseits die Möglichkeit niedrig schwelliger Kondomvergaben, andererseits die Enttabuisierung von Sexualität thematisiert werden. Zu letzterem zählt die Einrichtung von Langzeitbesucherräumen.

Informationsstand

Der Informationsstand zu HIV/AIDS und Hepatitis ist unter den Inhaftierten und unter den Bediensteten des Allgemeinen Vollzugsdienstes deutlich verbesserungswürdig. Zwar sind die Hauptübertragungswege des HI-Virus bekannt. Aber es treten Unsicherheiten auf, die das Zusammenleben und -arbeiten im Gefängnis belasten. So wird immer wieder der Verdacht geäußert, daß Infektionen auch über soziale Kontakte auftreten können. Die Mehrzahl der Gefangenen möchte über eine Infektion des Zellenmitbewohners unterrichtet sein, zugleich wird es generell abgelehnt, mit einem Infizierten auf einer Zelle zu wohnen. Auch Bedienstete möchten über infizierte Gefangene unterrichtet werden. Als Grund nennen sie den eigenen Schutz und den anderer Gefangener.

„Da selbst unter den Fachdiensten kaum Kenntnisse über Übertragungswege und Schutzmöglichkeiten bei den Virushepatitiden vorhanden sind, dürfen sich Aufklärungsveranstaltungen nicht nur auf HIV und AIDS beschränken."

In diesen Aussagen äußern sich Unsicherheiten über Übertragungswege, aber auch weitergehende Ängste, die in einem geschlossenen Raum wie dem Gefängnis auftreten. Gefangene fühlen sich der Situation ausgeliefert (sie können nicht weg), Bedienstete fürchten (oftmals zurecht) Aggressionen der Gefangenen. Auch fühlen sie sich generell durch die Anstaltsleitung allein gelassen. Dieses Angst- und Ärgerpotential äußert sich beim Thema AIDS. Hier lassen sich Emotionen, die im Alltag eher verdrängt werden, verbalisieren. Aufklärung allein kann in dieser Situation keine Abhilfe schaffen, auch wenn sie präventive Grundvoraussetzung ist.

Zwei besonders problematische Punkte sind diesbezüglich zu verzeichnen: Zum einen ist der Aufklärungsstand unter den ausländischen Inhaftierten besonders schlecht. Zum anderen sind selbst unter den Fachdiensten kaum Kenntnisse zu Hepatitis vorhanden. Letzteres zeigt, daß sich Aufklärungsveranstaltungen nicht auf HIV/AIDS beschränken, sondern Übertragungswege und Schutzmöglichkeiten bei den Virushepatitiden einbeziehen sollten.

Möglichkeiten präventiver Maßnahmen

In den Interviews wurde auch gefragt, was sich die Inhaftierten, Bediensteten und Fachdienste an präventiven Maßnahmen vorstellen könnten. Die Frage betraf die bereits angesprochenen Themenfelder des Drogenkonsums, des Tätowierens und der sexuellen Kontakte.

Die Antworten spiegelten eine grundsätzliche Ratlosigkeit wider. Zwar ist die i.v. Drogensituation nicht so schlimm wie in den Gefängnissen der alten Bundesländer. Aber eine Entwicklung dorthin wird generell als real angesehen. Da der Suchtmittelkonsum in Sachsen jetzt schon sehr hoch ist, wird zukünftig auch zu Spritzen gegriffen werden – so die einhellige Meinung aller Interviewten. Manche Bediensteten möchten mehr Kontrolle, räumen jedoch ein, daß dieser Weg letztlich die Entwicklung nicht verhindern wird. Auch das Tätowieren selbst wird mit fatalistischen Augen betrachtet. „Irgendetwas sollte mit dem Tätowieren passieren" war eine mehrfach geäußerte Meinung. Aber nur zwei Inhaftierte schlugen vor, das Tätowieren zu erlauben, vielleicht sogar ein Tatoostudio in das Gefängnis zu lassen. Die Konsequenzen solch einer Maßnahme werden noch zu diskutieren sein.

Ähnlich verhält es sich mit Prävention bei sexuellen Kontakten. Eine Möglichkeit der anonymen Kondomvergabe und vor allem eine Enttabuisierung des Themas Sexualität im Gefängnis wurde von keinem der Befragten als Lösungsmöglichkeit genannt. Einmal wurde die Schaffung von Langzeitbesucherräumen vorgeschlagen, um Nothomosexualität einzudämmen.

HIV-Tests

Die Testpraxis entspricht in Sachsen der Testpraxis anderer Bundesländer [14] und ist damit fragwürdig. Zwar wird nicht zwangsgetestet, aber oftmals wird durch die Ärzte zum Test genötigt. Da der Test zumeist während der Eingangsuntersuchung durchgeführt wird, ist eine bewußte Einverständniserklärung durch die Gefangenen nicht anzunehmen, zumal viele Befragten nicht wußten, daß sie den Test auch ablehnen können, ohne Nachteile befürchten zu müssen. In den meisten Fällen erfolgt auch keine umfassende Beratung. Ausländischen Gefangenen wird ein Blatt vorgelegt, auf dem sie ihr Einverständnis mit dem Test erklären, ohne daß auch nur eine Information gegeben wird.

I: Und gibt es da Sprachprobleme?
F: Ja natürlich gibt es Sprachprobleme. Wir haben also diese Testeinwilligung in verschiedenen Sprachen, aber natürlich nicht in allen Sprachen, also nicht in Algerisch zum Beispiel. Und wir haben eine ganze Menge Algerier. Sicherlich. Aber das ist ja vielleicht auch nicht ganz so sehr das Problem. Also die Leute geben eben das Blut ab als Zugangsuntersuchung, aber für uns ist es wichtig, daß wir möglichst zu hundert Prozent wissen, wie viel Infizierte haben wir hier. Ja. Also ich möchte ehrlicherweise sagen, daß von hundert nicht unbedingt jeder versteht, um was es geht bei der Blutuntersuchung. Die denken, das ist Zugangsuntersuchung, und da wird das gemacht. Aber der größte Teil schon, die Deutsch sprechenden ...
I: Und das heißt, daß sich ziemlich viele testen lassen?
F: Eigentlich ja. Wenn man das ein bißchen erklärt, wenn man sagt, daß das eigentlich nur für sie gut sein kann, weil ... gut wir, also ich, ich kann hier nur von mir reden, ich nutzte da vielleicht auch die Ängstlichkeit einiger vor dem Gefängnis ein bißchen aus. Und ich sage so: „Sie haben immer den Nachweis, daß Sie da negativ gewesen sind. Und Sie wissen nicht, was noch kommt." Und dann sagen die meisten doch: „Jawohl, das lassen wir machen." Das sind sehr wenige, die von sich aus fragen.
I: Sollte Ihrer Meinung nach an der Testpraxis was geändert werden?
F: Nein.
(I=Interviewer; F=Fachdienst)

Entgegen den Aussagen aus dem sächsischen Justizministerium, das die ärztliche Schweigepflicht betont und nur eine anonyme Meldung vorsieht, werden positive Testergebnisse in mehreren sächsischen Vollzugsanstalten der Anstaltsleitung mitgeteilt. Diese behält sich das Recht vor, Bedienstete des Allgemeinen Vollzugsdienstes oder Fachdienste zu unterrichten. Interessant ist, daß selbst die Gefangenen, die sich sonst gern über ungerechte Behandlung durch die Anstalt beschweren, diese Praxis als selbstverständlich hinnehmen.

Diskussion der Ergebnisse

Auch wenn der Umfang des i.v. Drogenkonsums im sächsischen Justizvollzug bei weitem nicht als so dramatisch eingeschätzt werden muß wie in den alten Bundesländern, ist die evaluierte Situation nicht beruhigend. Das Suchtpotential ist so groß, daß eine Angleichung an die eingangs beschriebene Problematik mittelfristig zu erwarten ist. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob etwas getan werden kann, diese Entwicklung zu verhindern oder abzumildern. Prävention als ein Zuvorkommen gegenüber dem bereits vorhandenen Risikopotential hätte hier einen sinnvollen Platz.

Glaubt man den Einschätzungen der Interviewten, gibt es jedoch keine wirkliche Chance, diese gesundheitsgefährdende Entwicklung aufzuhalten. Der Grund für diese Aussage ist in der Gestaltung der Gefängnisse zu sehen. So wurde bereits in der Beschreibung der Ergebnisse dargestellt, daß sich risikovolles Tun in einem dynamischen Zusammenhang mit den Gefängnisstrukturen befindet und daher appellierenden Präventionsmaßnahmen kaum zugänglich ist. Das betrifft sowohl den Suchtmittelkonsum, das Tätowieren als auch sexuelle Kontakte. Gesundheitsrelevante Erwägungen treten für die Gefangenen in den Hintergrund. Hinzu kommt, daß Verhaltensprävention immer auch die Verantwortungsübernahme der Betroffenen erfordert. Hiervon kann in einem Gefängnis, wie es sich derzeit (sicher nicht nur in Sachsen) darstellt, nicht ausgegangen werden. Statt dessen wird den Inhaftierten und auch den Bediensteten die Eigenverantwortung für weite Lebens- und Arbeitsbereiche derart entzogen, daß von einem „Ort der Verantwortungslosigkeit" gesprochen werden muß.

Auch wenn die Gefängnisstrukturen historisch gewachsen sind, bedeutet das nicht, daß sie grundsätzlich so gestaltet sein müssen. Es läßt sich diskutieren, ob eine Reform des Strafvollzugs denkbar ist, die den Strafgedanken verwirklicht und trotzdem – auch im Sinne der Resozialisierung (§ 2 StVollzG) – die Eigenverantwortung stärkt. Solch ein Schritt wäre unumgänglich, wenn nicht nur mit dem Suchtmittelkonsum umgegangen, sondern das Suchtmittelpotential abgebaut werden soll. Pessimistisch stimmt in diesem Fall, daß weder die Inhaftierten noch die Bediensteten und die Fachdienste den Gefängnissen in der Praxis eine solche Reformkraft bescheinigen.

Aus dieser Aussage ergeben sich Konsequenzen für die Präventionsarbeit. So sind Gruppenveranstaltungen zur Aufklärung über Infektionsgefahren zwar weiterhin sinnvoll. Vor allem sollten sie sich nicht auf HIV/AIDS beschränken, sondern unbedingt die Virushepatitiden einbeziehen. Die Wirksamkeit solcher Veranstaltungen gerade in einem sozial geschlossenen Raum wie dem Gefängnis ist jedoch sehr begrenzt.

Konsequenzen für die präventive Praxis

Entsprechend stellt sich die Frage nach Maßnahmen, die weder auf Verhaltensänderungen allein noch auf tiefgreifende – und damit kaum durchzusetzende – strukturelle Veränderungen abzielen. Zu diesen Maßnahmen gehört zunächst die Impfung gegen Hepatitis B. Angesichts der zwangsläufig engen sozialen Kontakte und der teilweise schlechten hygienischen Bedingungen in den alten Gefängnisgebäuden ist diese Impfung indiziert. Dies gilt nicht nur für Gefange-

ne, für die im Binnenraum Gefängnis und in der angesprochenen Sozialdynamik fast zwangsläufig Infektionsrisiken entstehen. Auch die Bediensteten sind aufgrund von Eingangs- und Zellendurchsuchungen (Verletzungsgefahr) und Maßnahmen „unmittelbaren Zwangs" überdurchschnittlich gefährdet. Das sächsische Justizministerium ist bis jetzt jedoch nicht bereit, als Arbeitgeber die Kosten zu tragen. Eine Impfung der Gefangenen wird grundsätzlich abgelehnt.

„Die Empfehlungen der STIKO, Impfungen gegen Hepatitis B sowohl bei länger einsitzenden Strafgefangenen als auch bei Gefängnispersonal mit Kontakt zu Drogenabhängigen vorzunehmen, werden nicht befolgt."

Darüber hinaus sollte überlegt werden, ob nicht gerade unter dem Aspekt der Gesundheitsgefährdung Tätowieren erlaubt werden sollte. Die Gefährlichkeit des Tätowierens entsteht vor allem durch das Verbot selbst. Dadurch sind die notwendigen Instrumente knapp und Desinfektionsmittel nicht vorhanden. Eine Legalisierung dieses Tuns gäbe die Möglichkeit, entsprechende sterile Instrumente anzubieten (z.B. beim Kaufmann) und damit das Hepatitis-Infektionsrisiko zu senken. Darüber hinaus würde Tätowieren zumindest teilweise von seiner gefängnisinternen Dynamik verlieren.

Der angesprochenen sexuellen Problematik ließe sich – zumindest bedingt – durch die Einrichtung von Langzeitbesucherräumen begegnen. Diesen Einrichtungen entspräche die Einsicht, daß zur Gefängnisstrafe nicht zwangsläufig der sexuelle Entzug gehört. Erfahrungen zeigen, daß Langzeitbesuche (das sind Besuche von mehreren Stunden in ungestörter Atmosphäre) auch den Kontakt zur Außenwelt und somit die soziale Verantwortung stärken.

Diesen Zusammenhang von gesundheitsrelevanten Maßnahmen mit anderen Vollzugszielen zeigt ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchung. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, daß gesundheitsbezogenes Handeln nie neben oder gar außerhalb der im Strafvollzugsgesetz festgelegten Ziele anzusiedeln ist, sondern eine gegenseitige Wechselwirkung vorliegt. Prävention ist damit nicht allein als Gesundheits- oder Kostenfaktor anzusehen, sondern kann weitergesteckte Vollzugsziele unterstützen.

Über diese drei kurzfristig umzusetzenden Maßnahmen hinaus ist dringend die Test- und Meldepraxis in Frage zu stellen. Die Freiwilligkeit des Tests sollte bereits damit gefördert werden, daß der Test nicht sofort zur Eingangsuntersuchung angeboten wird. Außerdem ist unbedingt eine sachgerechte Beratung durchzuführen. Hier ließen sich Modelle entwickeln, die externe AIDS-Berater einbeziehen (vgl. beispielsweise das „Bremer Modell" [15]). Damit ließe sich die Anonymität besser gewährleisten und dem angesprochenen Bruch der ärztlichen Schweigepflicht entgegenwirken.

Zum Abschluß sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die angesprochenen Maßnahmen nicht neu sind. Hier werden Ideen vorgestellt, die für Sachsen relevant sein können, die in anderen Bundesländern aber bereits praktiziert werden. Innovation – und damit ein eigenes Selbstverständnis – auf dem Gebiet der AIDS-Prävention im Justizvollzug ließe sich nur entwickeln, wenn die Herausforderung der gegebenen Situation angenommen würde. Diese Situation besteht im noch geringen i.v. Drogenkonsum und in dem Wissen um eine Entwicklung, die es zu verhindern gilt. Doch dafür müßten die Maßnahmen strukturell tiefgreifender sein, um die soziale Verantwortung bereits im Binnenbereich des Gefängnisses zu stärken.

Literatur

1. Busch M, Heckmann W, Marks E (1991) **HIV/AIDS und Straffälligkeit. Eine Herausforderung für Strafrechtspflege und Straffälligenhilfe.** Forum, Bonn
2. Freie und Hansestadt Hamburg (1995) **Abschlußbericht der vom Justizsenator der Freien und Hansestadt Hamburg eingesetzten Kommission zur Entwicklung eines umsetzungsorientierten Drogenkonzeptes für den Hamburger Strafvollzug. Hamburg: Eigenverlag**
3. Stöver H, Jacob J (1996) **Sucht in der Haft. Innovative Ansätze zur AIDS- und Hepatitisprävention im Strafvollzug.** Sozialmagazin Heft 7–8/Juli–August 1996: 91–95
4. Keppler K (1996) **Daß nicht sein kann, was nicht sein darf. Ist die Spritzenvergabe im Strafvollzug sinnvoll?** InfFo II/96: 18–23
5. Göttinger G (1994) **AIDS und Justizvollzug. Modellprojekt zur Prophylaxe und Betreuungsarbeit im niedersächsischen Justizvollzug.** Hannover: unveröffentlicht
6. Gaube J, Feucht HH, Laufs R, Polywka S, Fingscheidt E, Müller HE (1993) **Hepatitis A, B und C als desmoterische Infektionen.** Gesundh Wes 55: 246–249
7. Stöver H (1994) **Infektionsprophylaxe im Strafvollzug.** In: Stöver H (Hrsg.) Infektionsprophylaxe im Strafvollzug. AIDS-Forum. Bd. XIV. Berlin: Deutsche AIDS-Hilfe. S 13-40
8. Kiehl W, Altmann D (1995) **AIDS und HIV-Infektionen im Gebiet der ehemaligen DDR.** In: Jäger H (Hrsg) AIDS und HIV-Infektionen. Diagnostik, Klinik, Behandlung. Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis. Ecomed, Landsberg, Absch. II–1.1.1
9. Strauss A, Corbin J (1996) **Grounded Theory: Grundlagen Qualitativer Sozialforschung.** Belz, Weinheim
10. Ludwig M, Kuhlmann J (1995) **Hepatitis C.** Spektrum der Hepatologie, Sonderausgabe
11. Kreutzberg K (1990) **Bei Promiskuität vor Hepatitis B schützen. Übertragungswege – Impfung.** Fortschritt Medizin 108: 18
12. Goffman E (1973) **Asyle. Über die soziale Situation psychiatrischer Patienten und anderer Insassen.** Suhrkamp, Frankfurt am Main
13. Rusche G, Kirchheimer O (1974) **Sozialstruktur und Strafvollzug.** Europäische Verlagsanstalt, Frankfurt am Main
14. Heisler I (1996) **Wie die Jungfrau zum Kind ...** In: Aktuell. Das Magazin der Deutschen AIDS-Hilfe Nr. 14: 38–39
15. Hartwig J (1991) **Kurzbericht über das Bremer Modell „AIDS im Justizvollzug".** In: Busch M, Heckmann W, Marks E (Hrsg) HIV/AIDS und Straffälligkeit. Eine Herausforderung für Strafrechtspflege und Straffälligenhilfe. Forum, Bonn, S 213–230

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 583–585 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

H. pylori-Infektionen bei Kindern – Intrafamiliäre Übertragung wahrscheinlich

Eine *H. pylori*-Infektion wird vorwiegend bereits in der Kindheit erworben. Die wichtigsten Infektionswege sind umstritten, aber eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch engen persönlichen Kontakt erscheint als wahrscheinlichster Weg. Oral-orale und fäkal-orale Übertragungsmöglichkeiten werden diskutiert. Die *H. pylori*-Prävalenzraten können zwischen verschiedenen geographischen Regionen, ethnischen Gruppen, Altersgruppen und Wohnverhältnissen stark divergieren.

In den Industriestaaten wird in den vergangenen Jahrzehnten eine rückläufige *H. pylori*-Prävalenz beobachtet. Da eine *H. pylori*-Infektion in der Regel persistiert, führt dies zu Alterskohorteneffekten, d.h., ältere Jahrgänge sind zu einem höheren Prozentsatz infiziert als jüngere.

Eine in Ulm durchgeführte epidemiologische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Infektion beim Kind mit der Infektion bei Vater oder Mutter. Die Studie fand im Rahmen der Einschulungsuntersuchung statt. Bei den Kindern und dem begleitenden Elternteil wurde mit dem C-urea-Atemtest der Infektionsstatus bestimmt. Es fand sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion bei den Eltern und dem Nachweis einer Infektion beim Kind. Außerdem korrelierte die *H. pylori*-Prävalenzrate mit der Nationalität: Von den türkischen Kindern waren 44% *H. pylori*-positiv (86% der Eltern), von den deutschen nur 4,9% (25% der Eltern). Die Befunde sprechen im Kontext der verfügbaren Erkenntnisse für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung innerhalb der Familie, wobei die Infektion beim Kind meist zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr stattfindet. Die engste Bezugsperson der Kinder ist in dieser Zeit normalerweise die Mutter, die wahrscheinlich eine Schlüsselrolle als Infektionsquelle für das Kind darstellt.

Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Knayer U, Gonser T, Adler G, Brenner H (1999) ***Helicobacter pylori* among Preschool Children and Their Parents: Evidence of Parent-Child Transmission.** JID 179: 398–402

Wie wird die immunologische Abwehrreaktion des mütterlichen Immunsystems gegen den Embryo vermieden?

Ein altes, noch immer nicht gelöstes Rätsel der Immunologie besteht in der Frage, weshalb es bei einer Schwangerschaft nicht zu einer immunologischen Abstoßungsreaktion gegen das embryonale „Fremdgewebe" kommt. Als Erklärungsansätze wurden bislang vorgeschlagen und diskutiert:

- Eine anatomische Barriere zwischen mütterlichem und fetalem Gewebe, die eine Erkennung der fetalen Fremdantigene durch mütterliche Immunzellen verhindert
- eine mangelhafte Reife von Antigenen des Föten
- eine vorübergehende Immuntoleranz der Mutter.

Die Untersuchungen konzentrieren sich mittlerweile auf den letzten Erklärungsansatz, für welchen derzeit am meisten spricht. Als möglichen Mechanismus bringt die Veröffentlichung einer amerikanischen Arbeitsgruppe einen „Nahrungsentzug" für mütterliche T-Lymphozyten durch embryonale Zellen in der Plazenta ins Spiel. Die Wissenschaftler fanden Hinweise auf eine verstärkte lokale Expression eines Tryptophan-abbauenden Enzyms (Indoleamine 2,3-deoxygenase IDO) in der Plazenta. Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure für T-Lymphozyten, die von diesen nicht selbst synthetisiert werden kann. Fehlt Tryptophan, können T-Lymphozyten nicht mehr proliferieren. Wenn – im Mausmodell – die IDO-Aktivität pharmakologisch inhibiert wurde, kam es drei bis vier Tage

später zu ausgeprägten Abstoßungsreaktionen, vermittelt durch mütterliche T-Lymphozyten. In der menschlichen Plazenta wird IDO an der maternofetalen Grenzschicht durch die fetalen Synzytiotrophoblasten gebildet. Durch diese lokale Produktion könnte eine Umgebung mit erniedrigter Tryptophankonzentration geschaffen werden, in der eine T-Zell-Proliferation nicht möglich ist.

Noch aber gibt es offene Fragen zu dieser Hypothese: Wie beispielsweise gelangt der Embryo, der selbst kein Tryptophan bilden kann, an diese lebensnotwendige Aminosäure, wenn sie in der Plazenta abgebaut wird?

Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL (1998) **Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism.** Science 281: 1191–1193

Gura T (1998) **How embryos may avoid immune attack.** Science 281: 1122–1124

Sexualverhalten und Schwangerschaft bei HIV-infizierten Frauen

In der kanadischen „Women's HIV Study", einer Langzeitkohortenstudie bei Frauen, die 1993 begonnen wurde, wird u.a. die Auswirkung der HIV-Diagnose auf Sexualverhalten und Schwangerschaft untersucht. In die Analyse gingen Daten von knapp 400 Frauen ein, von denen ca. 60% in Kanada geboren und aufgewachsen waren, 30% stammen aus sog. Hochprävalenzregionen. Die im Durchschnitt bei Eintritt in die Studie 33 Jahre alten Frauen berichten folgende Lebenszeitpartnerzahlen:

- 11% hatten erst einen Partner
- 10,5% hatten zwei Partner
- 31% hatten zwischen drei und fünf Partner und
- 47% hatten mehr als sechs Partner in ihrem Leben.

In den sechs Monaten vor Studieneintritt hatte ein Drittel der Frauen keinen festen Partner, 62% befanden sich in einer festen Partnerschaft, mehr als zwei Drittel waren sexuell aktiv. Eine vergleichsweise geringere sexuelle Aktivität berichteten Frauen, bei denen die CD4-Zellzahl bereits deutlich erniedrigt war (>200 Zellen/µl) oder die von ihrer HIV-Infektion bereits länger (>2 Jahre) wußten. Auch mit zunehmendem Alter ging die sexuelle Aktivität zurück.

Im Jahr vor ihrer HIV-Diagnose waren noch 27% der Frauen schwanger geworden, nach der Diagnose sank die Rate auf 8,3%/Jahr. Von den 86 Schwangerschaften, die vor der Diagnose der HIV-Infektion begonnen hatten, wurden 56 ausgetragen, 23 abgebrochen und sieben endeten als Spontanaborte. Von den 97 Schwangerschaften, die nach Diagnose der HIV-Infektion zustande kamen, wurden 58 zu einem Zeitpunkt bekannt, zu dem noch keine anerkannte medizinische Intervention zur Reduzierung der Mutter-Kind-Übertragung zur Verfügung stand, bei 39 war bereits bekannt, daß das Übertragungsrisiko durch Zidovudin-Prophylaxe deutlich vermindert werden konnte. Von den ersten 58 Schwangerschaften wurden 26 ausgetragen, 29 abgebrochen und drei endeten als Spontanaborte. Von den folgenden 39 wurden 23 ausgetragen, sieben abgebrochen und neun endeten als Spontanaborte.

Die Studie zeigt, daß die Reproduktionsrate bei Bekanntwerden der HIV-Infektion deutlich sinkt. Die Möglichkeit einer Verminderung des Übertragungsrisikos auf das Kind führt dazu, daß weniger Schwangerschaften abgebrochen werden.

Hankins C, Tran T, Lapointe N et al. (1998) **Sexual behavior and pregnancy outcome in HIV-infected women.** J Acqu Imm Def Syn Hu Retrovir 18: 479–487

Intrauterine Infektion mit Varizella Zoster – selten gefährlich und zu verhindern

Das Varizella-Zoster-Virus, Erreger der Windpocken und des Herpes zoster, kann bei Erstinfektion der Mutter in der Schwangerschaft zu jedem Zeitpunkt auf das Ungeborene übertragen werden. Eine Erstinfektion der Mutter während der Schwangerschaft stellt aber ein seltenes Ereignis dar, da die Primärinfektion meist schon im Kindesalter stattfindet. Allerdings können die zeitliche Verlagerung von bisher als Kinderkrankheiten bekannten Infektionen in spätere Lebensabschnitte sowie eine zunehmende Verwendung der Varizellenimpfung dazu führen, daß der Anteil noch suszeptibler Schwangerer steigt und damit auch das Risiko einer Infektion und einer intrauterinen Übertragung.

Im Verlauf der letzten fünfzig Jahre sind drei verschiedene Krankheitsbilder erkannt und beschrieben worden, die auf intrauterine VZV-Übertragungen zurückzuführen sind: die Varizellen-Embryopathie, die Varizellen-Infektion des Neugeborenen und der kindliche Herpes zoster. Jedes dieser drei Krankheitsbilder hat spezifische Implikationen für Behandlung und Prognose. Auslöser einer Varizellen-Embryopathie ist eine Varizellen-Infektion der Mutter in der Regel im ersten Drittel der Schwangerschaft. Aufgrund der Unreife der fetalen zellvermittelten Immunabwehr ist der Fetus weitgehend schutzlos. Es kommt zu charakteristischen Mißbildungen der Haut und Anomalien des Nerven- und Skelettsystems sowie des Gastrointestinaltraktes und der ableitenden Harnwege und Geschlechtsorgane. Entweder es kommt zum Abort oder es besteht ein hohes Risiko, daß das Kind mit schweren Mißbildungen zur Welt kommt. Falls die Schwangere das Kind austragen will, ist aufgrund des hohen Risikos für den Fetus eine Therapie mit Acyclovir gerechtfertigt, zumal teratogene Effekte dieses Medikamentes bislang nicht bekannt sind.

Findet die Varizellen-Infektion der Schwangeren erst nach der 20. Schwangerschaftswoche statt, kommt das Kind in der Regel gesund zur Welt, es kann aber dann beim Neugeborenen bereits im ersten Lebensjahr zum Krankheitsbild des kindlichen Herpes zoster kommen. Die erkrankten Kinder zeigen die klassischen Herpesläsionen, üblicherweise am Thorax, der Verlauf ist meistens benigne, ob mit oder ohne medikamentöse Behandlung mit Acyclovir. Die deutlich verkürzte Latenzzeit zwischen Varizellen-Primärinfektion und Zweitmanifestation eines Herpes zoster wird mit der relativen Unreife des feta-

len Immunsystems zum Zeitpunkt der Erstauseinandesetzung mit dem VZV erklärt.

Findet die mütterliche Varizelleninfektion unmittelbar in der Peripartalperiode statt, erkrankt das Neugeborene an kongenitalen Windpocken. Die gefährlichste Periode ist fünf Tage vor bis zwei Tage nach der Geburt. Bei 20% bis 50% der betroffenen Neugeborenen kommt es zu mittelschweren bis schweren Infektionsverläufen, die eine Mortalität von bis zu 30% aufweisen können. Aufgrund der Schwere der Erkrankung sollte ein Neugeborenes, dessen Mutter sich in der peripartalen Risikoperiode mit Varizellen infiziert hat, möglichst rasch Varizella-Zoster-Immunglobulin erhalten, welches den Infektionsverlauf deutlich abmildert.

Im Gegensatz zur Varizellen-Primärinfektion in der Schwangerschaft ist ein Herpes zoster der Schwangeren nach bisheriger Kenntnis nicht mit Risiken für das Ungeborene verknüpft. Der Grund dafür dürfte darin liegen, daß es wegen der vorbestehenden mütterlichen Immunität nicht zu einer Virämie kommt und der Fetus daher gar nicht exponiert wird.

Zur Verhinderung einer Varizellen-Infektion steht ein attenuierter Lebendimpfstoff zur Verfügung, der aber bislang in Deutschland kaum Verwendung findet. Vergleichbar den Strategien zur Verhinderung der Röteln-Embryopathie durch Impfung nichtimmuner weiblicher Jugendlicher könnte auch das Risiko einer Varizellen-Embryopathie bzw. der Varizellen-Infektion des Neugeborenen durch eine rechtzeitige Impfung noch suszeptibler weiblicher Jugendlicher vermindert werden.

Derrick CW, Lord L (1998) **In utero Varizella-zoster infections.** South Med J 91: 1064–1066

♦ Vergleich von Efavirenz- und Nevirapin-enthaltenden Salvage-Therapien

Einen direkten Kopf-an-Kopf-Vergleich der beiden nicht-nukleosidischen RT-Inhibitoren (NNRTI) Efavirenz und Nevirapin gibt es bislang nicht. Vergleiche zwischen verschiedenen Studien sind problematisch, da die Ausgangssituation der Patienten, zusätzliche Kombinationspartner und die verwendeten Viruslast-Assays zum Teil divergieren. Anhaltspunkte für die relative Wirksamkeit der beiden Substanzen ergeben sich jedoch aus einer retrospektiven Analyse von Patienten, die im Rahmen eines Expanded-Access-Programms für Abacavir eine Salvage-Therapie entweder mit Efavirenz oder mit Nevirapin als Kombinationspartner erhielten.

Die Teilnehmer waren ausnahmslos mit unterschiedlichen Nukleosidanaloga und mindestens einem Protease-Inhibitor vorbehandelt, aber NNRTI-naiv. Teilnahmevoraussetzung waren weiterhin eine nachweisbare Viruslast und eine CD4-Zellzahl von unter 100 Zellen/µl. 18 Teilnehmer erhielten eine Kombination von Efavirenz + Abacavir, 13 eine Kombination von Nevirapin + Abacavir. Fast alle wurden darüberhinaus mit weiteren zwei bis vier Substanzen therapiert. Die Ausgangssituation der beiden Gruppen war weitgehend vergleichbar: die mittlere Viruslast betrug 5,4 log in der Efavirenz-Gruppe, 5,5 log in der Nevirapin-Gruppe. Die Ausgangs-CD4-Zahl lag in der Efavirenz-Gruppe im Mittel bei 57 Zellen, in der Nevirapin-Gruppe bei 36 Zellen/µl. Abb. 1 zeigt den Anteil der Behandelten in den beiden Gruppen, die nach 8, 16 und 24 Wochen einen Rückgang der Viruslast um mehr als eine log-Stufe bzw. einen Rückgang der Viruslast unter die Grenze von 500 Kopien/ml erzielten. Nach 24 Wochen betrug der durchschnittliche Rückgang der Viruslast bei den mit Efavirenz-Behandelten –1,98 log, bei den Nevirapin-Behandelten –0,87 log. Die CD4-Zellzahl stieg in der Efavirenz-Gruppe um durchschnittlich 97,4 Zellen, in der Nevirapin-Gruppe um 25,7 Zellen.

Obwohl die Zuteilung der Therapie nicht zufällig erfolgte, sondern die Patienten freie Wahl zwischen Efavirenz und Nevirapin hatten und natürlich auch die Behandlungsvorgeschichte und die übrigen Kombinationspartner den Behandlungserfolg mitbestimmen, spricht dieses Ergebnis für eine größere antiretrovirale Wirksamkeit von Efavirenz verglichen mit Nevirapin.

Moyle GJ, Wilkins E, Leen C, Reynolds B, Gazzard BG **Salvage therapy with abacavir plus efavirenz or nevirapine in HIV-1 infected persons with CD4 cell count <100/mm³ and prior protease inhibitor therapy.** [Abstract 027]. Fifth Annual meeting of the British HIV Association, Churchill College, Cambridge, March 26-28, 1999

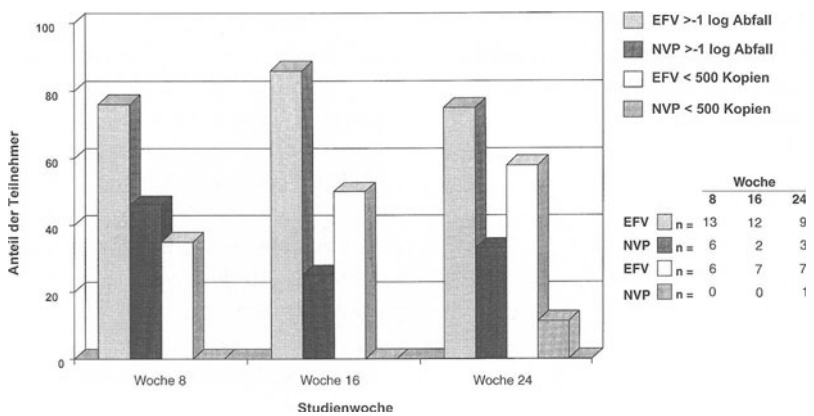


Abb. 1 ▲ **Vergleich Efavirenz- und Nevirapin-enthaltende Salvage-Therapien**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 586–589 © Springer-Verlag 1999

J. Süss[1] · O. Kahl[2]
[1] Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Berlin
[2] Institut für Zoologie der Freien Universität Berlin

5th International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases: Tick-borne Encephalitis and Lyme-Borreliosis

Berlin, den 26.–27. Februar 1999

Während der diesjährigen Tagung, seit 1990 der fünften ihrer Art, diskutierten Vortragende aus 18 europäischen und außereuropäischen Staaten mit ca. 130 Teilnehmern die wesentlichen neuen Aspekte der Ökologie, Epidemiologie, Molekularbiologie, Therapie, Prophylaxe, Klinik, Diagnostik, Immunologie und Biologie der Frühsommer-Meningoenzephalitis und der Lyme-Borreliose sowie weiterer durch Zecken übertragener Erkrankungen wie Ehrlichiose, Babesiose und Tularämie. Insgesamt wurden 28 Vorträge gehalten und 26 Poster präsentiert. Ebenfalls erörtert wurden Erkrankungen von Haustieren durch zeckenübertragene Erreger (*B. b. sensu lato*, FSMEV, *Rickettsia conorii*) sowie Biologie und Ökologie der Taubenzecke (*Argus reflexus*) und ihrer humanmedizinischen Bedeutung.

Im ersten der beiden Hauptvorträge zur Eröffnung des Symposiums legte P.A. Nuttall (Oxford, U.K.) neueste Befunde vor, die belegen, daß sowohl das FSME-Virus als auch *Borrelia burgdorferi* während der für sie essentiellen Übertragung zwischen diversen Vertebraten und Zecken der Gattung *Ixodes* die pharmakologischen Eigenschaften der Speicheldrüsensekrete der Vektorzecke zu ihrem Vorteil nutzen. Proteine und andere chemische Stoffe im Speicheldrüsensekret der Vektorzecke beeinflussen die hämostatischen, inflammatorischen und immunologischen Reaktionen des Wirtes derart, daß die Aufnahme der Blutmahlzeit für die Zecke stark erleichtert wird. Solche bioaktiven Moleküle in den Speicheldrüsen sind z.B. Immunglobulin-bindende sowie Histamin-bildende Proteine, natürliche Killerzellen, INF-Regulatoren und Komplement-Inhibitoren. Aus der vollständigen Kenntnis dieser Stoffe und Vorgänge werden neue strategische Ansätze für die Kontrolle durch Zecken übertragener Erkrankungen erwartet.

Strategien der Impfstoffentwicklung

F.X. Heinz (Wien) beleuchtete, ausgehend von der weiteren Aufklärung der Struktur und der Molekularbiologie des FSME-Virus, insbesondere des auf der Oberfläche exprimierten Glykoproteins E, die neuen Strategien für eine Impfstoffentwicklung. Das Protein E induziert virusneutralisierende Antikörper und vermittelt die protektive Immunität. Stämme aus Europa, Zentralsibirien und dem Fernen Osten bilden zwar auf der Basis der Aminosäure-Sequenzdaten des Protein E drei Cluster, doch unterscheiden sich zwei Stämme innerhalb dieser Cluster nicht mehr als in 1–2% der Aminosäuren, zwischen Stämmen der drei Cluster nicht mehr als 3–6%. Das daraus resultierende hohe Maß an Kreuzreaktivität bedingt, daß der verfügbare Impfstoff alle Virussubtypen protektiv abdeckt.

Unabhängig davon, daß der gegenwärtig eingesetzte inaktivierte Virusimpfstoff ausgezeichnet schützt und gut verträglich ist, dient das FSME-Virus-System als Modell zur Untersuchung von Möglichkeiten für den Einsatz der Technologie mit rekombinanter DNA zur Entwicklung neuer Generationen von Impfstoffen. Diesbezügliche Studien wurden mit rekombinanten Proteinen oder nackter DNA durchgeführt. Mittels gerichteter Mutationen wurden FSME-Viren attenuiert. Infektiöse RNA

Dr. J. Süss
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Thielallee 88–92, D-14195 Berlin

dieser attenuierten Mutanten diente als experimentelle Lebendvakzine im Tierversuch. Diese vielseitigen molekularbiologischen Ansätze führten zu bemerkenswerten Ergebnissen. So ist z.B. ein Ziel dieser Arbeiten, in vitro synthetisierte infektiöse RNA zur Vakzinierung zu verwenden.

Ökoepidemiologie der FSME

Die FSME-Inzidenz hat in den meisten Ländern mit endemischer FSME in den letzten zehn Jahren zugenommen, dies wird mit einer Häufung warmer Winter in Zusammenhang gebracht. Davon profitieren sowohl die Wirte (Kleinsäuger) als auch die Vektorzecken. Ob dies mit der globalen Erwärmung im Zusammenhang steht, ist unklar, aber denkbar. Hinzu kommt eine höhere Zeckenexposition durch mehr Freizeit in den Industrieländern mit verstärkter Reisetätigkeit bzw. durch vermehrtes Pilze- und Beerensammeln zum Zwecke der Aufbesserung der individuellen Versorgung in den ärmeren Ländern (Ch. Kunz, Wien). Besonders kompliziert gestaltet sich die Diagnostik der FSME, wenn Touristen aus Endemiegebieten in der Inkubationszeit der Erkrankung in Länder ohne FSME einreisen und dort in der Klinik diesbezüglich keine Erfahrungen bestehen (Österreich → Spanien o.ä.).

Die Situation in Rußland und Osteuropa

Die größten und aktivsten FSME-Naturherde befinden sich in Rußland in sieben bzw. acht Regionen: der Zentraleuropäischen, Mediterranen, Osteuropäischen, Westsibirischen, der Kazakh-Zentralasiatischen, Zentralsibirischen-Transbaikalischen, der Khingan-Amur-Region und der Pazifischen Region. Seit 1952 wurden in diesen Regionen zwischen 20 000 bis 30 000 einzelne Naturherde identifiziert und jährlich 1000 bis 10 000 Erkrankungsfälle registriert (E. Korenberg und Y. Kovalevskii, Moskau).

Seit 1992 wird ein Anstieg der Morbidität beobachtet (6301 Fälle/1992; 9548 Fälle/1996). Dieser enorme Anstieg der Morbidität resultiert vor allem aus Erkrankungen unter den Bewohnern von Großstädten, die zunehmend ihre Datschen in Endemiegebieten gebaut haben. Die FSME stellt somit insbesondere ein Problem der größeren Städte in allen Waldregionen Rußlands von Kaliningrad im Westen bis Vladivostok im Osten dar. In den letzten Jahren wurden mehr als 40% aller in Rußland gemeldeten FSME-Fälle in der Prä-Ural- und Uralregion, 30% in Westsibirien und 20% in Ostsibirien registriert, und nur 10% in den übrigen Regionen.

In Kroatien (B. Borcic, Zagreb) wurden von 1988 bis 1997 insgesamt 525 Fälle an FSME registriert. Die Zahlen schwanken zwischen 23 (1990) und 87 Fällen (1994). Es existiert nur ein Naturherdgebiet zwischen den Flüssen Sava und Drava mit höherer Inzidenz in seinem Westteil. Eine Serosurveillance-Studie zeigte hier bei 30% der Bewohner FSME-Antikörper, in einem Focus nahe der Stadt Krizevci sogar mehr als 50%.

Biostatisches Modell

J. Süss et al. (Berlin, Heidelberg) untersuchten mittels PCR und einem biostatistischen Modell im Freiland gefangene, ungesogene Zecken (*I. ricinus*) der deutschen Hochendemiegebiete auf FSME-Virusprävalenz. 1997 und 1998 zeigte jede 30. bis 160. Zecke aus Fanggebieten im Schwarzwald positive Signale in der nRT-PCR (Nymphen und Adulti-Ergebnisse zusammengefaßt). Erwartungsgemäß waren die adulten Zecken stärker durchseucht (jede 20. Zecke=4,8 (2,60–8,00) %). Schwankungen der Virusprävalenz von Jahr zu Jahr waren zu beobachten, saisonale nicht. In den bayerischen Fanggebieten um Passau war die Virusprävalenz geringer (jede 50. bis 100. Zecke FSMEV-positiv), wobei auch hier die adulten Stadien höher virusbelastet waren (jede 20. bis 50. adulte Zecke). Jährliche und saisonale Schwankungen der Virusprävalenz waren im Untersuchungszeitraum von zwei Jahren nicht zu beobachten.

Für ökoepidemiologische Studien unter Verwendung gepoolter Proben für Prävalenzbestimmungen infektiöser Agentien entwickelten U. Abel et al. (Heidelberg, Berlin) biostatistische Vorstellungen, die u.a. auch ohne Verminderung der Aussagekraft gegenüber Einzelprobenuntersuchungen zu einer deutlichen Reduktion der Kosten solcher Studien führt. Die Autoren untersuchten, wie die Poolgröße die statistischen Eigenschaften des Prävalenzschätzers, $\hat{r}$ beeinflußt. Mit Hilfe exakter wahrscheinlichkeitstheoretischer Berechnungen wird die Abweichung und Genauigkeit von $\hat{r}$ in Bezug auf die wahre Durchseuchung bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß bei moderater Poolgröße die (obere) Varianz von $\hat{r}$ zu vernachlässigen ist.

1997 gab es nach den Recherchen von M. Fiedler et al. (Essen) 211 FSME-Fälle und 1998 (vorläufig) 134 Fälle in Deutschland. Die Erkrankungen wurden in Baden-Württemberg und Bayern registriert, doch besteht auch ein kleines Endemiegebiet im hessischen Odenwald mit gegenwärtig vier bis zwölf Neuerkrankungen pro Jahr. Zwischen 1994 und 1997 traten einzelne autochthone FSME-Fälle auch in Sachsen, Sachsen-Anhalt, Berlin, Brandenburg, Rheinland-Pfalz, dem Saarland und Thüringen auf. Trotz intensiver Recherchen konnte in Nordrhein-Westfalen kein autochthoner FSME-Fall eruiert werden. Die dort nachgewiesenen Fälle waren ausnahmslos importiert oder der Herkunftsort war unbekannt.

Die Situation in Estland und Lettland

In Lettland (A. Duks et al., Riga) war die FSME-Inzidenz auch in den letzten beiden Jahren mit 874 Fällen 1997, und mehr als 995 Fällen 1998 sehr hoch. Reisenden in die entsprechenden Gebiete ist bei Zeckenstichrisiko ein ausreichender Impfschutz anzuraten. Dies trifft in ähnlicher Weise für Estland zu, wo die FSME-Inzidenz von 1996 zu 1997 drastisch angestiegen ist (1996: 11,8/100 000 Einwohner; 1997: 27,8/100 000 Einwohner = 175 Fälle 1996–404 Fälle 1997). Auch 1998 sank die Morbidität nicht ab. Die Inzidenz stieg gleichmäßig in allen Herdgebieten an, neue Gebiete wurden nicht eruiert (Vasilenko et al., Tallin).

Cofeeding-Virusübertragung

M. Labuda und S. Randolph (Bratislava, Oxford) präzisierten frühere Ergebnisse, daß eine Übertragung des Virus von Zecke zu Zecke via Vertebratenwirt am effektivsten durch das sog. Cofeeding infizierter und nichtinfizierter Zecken auf einem Wirt ohne Virämie abläuft. Dieser Prozeß hängt ab von der Virusreplikation in bestimmten immunkompetenten Zellen in der Haut, was nur in bestimmten *Apodemus*-Mäusen und bei Übertragung durch den Vektor *I. ricinus* optimal funktioniert. Vor allem eine Übertragung von infizierten Nymphen auf zuvor nichtinfizierte Larven durch Cofeeding gereicht dem FSME-Virus zum ökologischen Vorteil. Die ökologischen Faktoren, die eine saisonale Koinzidenz von wirtssuchenden Larven und Nymphen hervorrufen, wurden mit Hilfe von Wettersatelliten identifiziert, was zur Erstellung immer besserer Risikokarten der FSME-Herde führt.

F. Kirstein und J. S. Gray (Dublin) stellten eine nested PCR-Methodik vor, mit der die Herkunft der Blutmahlzeit der *I. ricinus*-Larve in der ungesogenen Nymphe bestimmt werden kann. Dabei wurde mit Hilfe spezifischer Oligonucleotide und des reverse line blot (ein 95 bp großes Fragment) Cytochrom b-DNA aus dem Blut acht verschiedener Säugerarten nachgewiesen. Bei erfolgreicher Weiterentwicklung der Methodik wird es auf diese elegante Weise ohne aufwendige Tierversuchsstudien möglich sein, die Reservoirwirte verschiedener Arten von Borrelien (und anderen von Zecken übertragenen Erregern) zu bestimmen.

Die Taubenzecke (*Argus reflexus*)

H. Dautel et al. (Berlin) referierten über die bemerkenswerte Biologie der Taubenzecke, *Argas reflexus*, ihre Häufigkeit in und an Berliner Gebäuden sowie die ökologischen Umstände ihres Auftretens. Sie präsentierten ferner Ergebnisse von Durchseuchungsstudien, die belegen, daß diese Lederzecke zumindest in Ostdeutschland kaum als Überträger für *B. burgdorferi* in Frage kommt.

J. Kleine-Tebbe et al. (Leipzig, Berlin) gingen auf die medizinische Bedeutung dieses auch den Menschen stechenden Taubenparasiten ein. Die in ihrer Studie beobachteten Stichreaktionen reichten vom mehr oder weniger harmlosen vorübergehenden Juckreiz über Lymphangitis bis zu ernsten systemischen allergischen Reaktionen (Anaphylaxis).

Ehrlichiose und Babesiose

M. Granström (Stockholm) diskutierte die Frage, ob andere durch *Ixodes*-Zecken übertragene Erkrankungen wie Ehrlichiose und Babesiose in Europa eine zunehmende Rolle spielen. Diese durch Rickettsien oder durch einzellige Parasiten hervorgerufenen Erkrankungen imponieren in ihrer Schwere des klinischen Verlaufes von der asymptomatischen Infektion bis zu schwersten Affektionen mit unspezifischen, Influenza-ähnlichen Symptomen. Die meisten diagnostischen Methoden sind gegenwärtig serologische Tests und die PCR.

Wie ist die Situation in Europa? Der Erreger der Human Granulocytic Ehrlichiose (HGE) wurde in europäischen Zecken gefunden, humane klinische Fälle sind beschrieben worden. *Babesia-divergens*-Infektionen in immunkompromittierten Patienten traten ebenso auf wie *B. divergens*- und *B. microti*-Infektionen bei Immunkompetenten. Diese Mikroorganismen können selbst immunsuppressiv wirken und spielen vermutlich auch eine Rolle im Falle einer Koinfektion mit *B. burgdorferi* und dem FSMEV.

Lyme Borreliose

K. Kurtenbach (Oxford) gab eine aktuelle Übersicht über die Biologie, Ökologie und Systematik von *B. b. sensu lato* auf der Basis der jüngsten molekularbiologischen Untersuchungen. Sicher humanpathogen sind *B. b. sensu stricto* (Eurasien, USA), *B. afzelii* und *B. garinii* (Eurasien), während bei *B. valaisiana, B. lusitaniae, B. turdi, B. tanukii, B. japonica* (Eurasien) und *B. andersonii* sowie *B. bissettii* (transatlantisch?) die Frage der Humanpathogenität noch nicht geklärt ist.

Epidemiologie der Lyme Borreliose

In Slovenien (F. Strle, Ljubljana) ist die Inzidenz der LB in den letzten zehn Jahren ständig gestiegen und erreichte 1997 im Durchschnitt 157/100 000 Einwohner. Am häufigsten konnte dabei beim Menschen *B. afzelii* isoliert werden, aus Liquor cerebrospinalis *B. garinii*.

B. Reimer et al. (München) legten Ergebnisse einer Studie aus Südostbayern vor, in der die Prävalenz von *B. b.* IgA-AK, die Inzidenz von *B. b.*-Infektionen und Lyme-Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung seit 1996 gemessen werden. 12% der untersuchten Personen besaßen Antikörper gegen *B. b. sensu lato,* sei es als Seronarbe nach durchgemachter Infektion oder als Zeichen einer akuten LB. Die Inzidenz der Infektionen betrug 1,3% pro Jahr (15,6/1000 Mannjahre), die Inzidenz der manifestierten Lyme-Erkrankung 0,7% pro Jahr.

Mehrere Arbeitsgruppen legten Resultate von Prävalenzstudien von *B. b.* in Zecken vor. E. Sinski und A. Pawelczyk (Warschau) untersuchten ungesogene Freiland-Zecken (*I. ricinus*) bzw. von Kleinsäugern abgesammelte Zeckenindividuen aus dem Gebiet der Masurischen Seen (Polen). Mittels indirekter Immunfluoreszenz betrug die Prävalenz 1997 in Larven 13,4%, in Nymphen 28,0% und in Adulti 32,0%, 1998 entsprechend 7,1%, 8,4% und 31,0%, mittels PCR untersucht 1997 13,7% und 1998 5,0%. Weiterhin wurden umfangreiche Untersuchungen zu Zeckeninfestationsrate und Cofeedinginzidenz bei Kleinsäugern durchgeführt.

Die Gruppe um J. Stanczak und B. Kubica-Biernat (Gdynia) untersuchte die Borrelien-Prävalenz in ungesogenen *Ixodes ricinus* an 81 Standorten Polens von 1993 bis 1996 sehr detailliert. In Nordostpolen wurden ca. 17 500 Nymphen und Adulti getestet, wobei je nach Region 6,5–11,5% der Zecken positiv waren. In Westpommern erreichten diese Werte 7,3–14,6%, in Südpolen (Katowice, Krakow) wurden mit 9,9–37,5% bzw. 18,3–19,2% die höchsten Prävalenzwerte erreicht. Die durchschnittlichen Prävalenzwerte waren beim Adultstadium höher (11,4% bei Männchen, 14,5% bei Weibchen) als bei Nymphen (6,8%). Fünf Genospezies waren nachweisbar (*B. b. s.*

s., B. garinii, B. afzelii, B. valaisiana, B. lusitaniae). Eine vergleichbare Studie führten E. Raukas et al. (Tartu) in Estland durch, wobei 424 Zecken aus 29 Standorten in zwölf Bezirken untersucht wurden (PCR). 5,4% dieser Zecken waren positiv, wobei am häufigsten *B. afzelii*, gefolgt von *B. garinii* und *B. b. s. s.* nachweisbar waren.

Diagnostik der Lyme-Borreliose

Die humanpathogenen *B. b. s. l.*-Stämme sind in Europa antigen erheblich heterogener als in den USA. Alle drei bisher untersuchten humanpathogenen Genospezies in Europa (*B. b. s. s., B. garinii, B. afzelii*) von Patienten mit Hautaffektionen, Neuroborreliose oder Lyme-Arthritis konnten aus Hautbioptaten, Liquor oder Synovialflüssigkeit isoliert oder mittels PCR nachgewiesen werden.

Die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose in Europa scheinen assoziiert zu sein mit unterschiedlichen Genospezies oder Osp-A-Serotypen. B. Wilske et al. (München) untersuchten repräsentative Vertreter der drei Genospezies hinsichtlich der Genotypen der unterschiedlich immundominanten Oberflächenproteine. OspC war das heterogenste Protein, gefolgt von OspA, BmpA, p83/100, und Flagellin (Interspeziessequenzidentität 71– 75%, 77–83%, 88–90% und 93–96%). Die Analyse dieser Heterogenität ist ganz wesentlich für die Entwicklung eines Lyme-borreliose-Human-Impfstoffes und die Standardisierung der Serodiagnostik. Der Immunoblot ist der spezifischste Test für den serologischen Nachweis einer Lyme-Borreliose. Eine Standardisierung der Methode und verbindliche Kriterien für die Beurteilung der Blots fehlen aber noch. Deshalb starteten die sechs Referenzlaboratorien in Europa unter Leitung von EUCALB (European Union-Concerted Action on Lyme Borreliosis) einen großen Ringversuch. 230 Sera von 100 Lyme-Borreliose-Fällen (frühe und späte Fälle) wurden an Kliniken in neun europäischen Ländern und den USA übergeben und auf spezifische IgM und IgG AK getestet. Eine gewisse Heterogenität der Ergebnisse macht deutlich, daß weitere Anstrengungen für eine Standardisierung unternommen werden müssen, wobei sicher auch lokale Stammdifferenzen mehr Berücksichtigung zu finden haben (J. Robertson et al., Southampton). B. Hammer et al. (Berlin) präsentierten eine genospeziesspezifische Nachweismethodik für Borrelien in Zecken, bei der die Erreger in situ sichtbar gemacht werden, „Fluorescence in situ hybridisation" (FISH). Zecken wurden zu diesem Zweck in kalt polymerisierendem Resin eingebettet, geschnitten und einzelne Schnitte dann mit fluoreszenzmarkierten spezifischen Oligonucleotid-Proben behandelt.

S. Priem et al. (Berlin) evaluierten den Wert der PCR für die Diagnostik der Lyme-Borreliose. Zusammengefaßt zeigte sich, daß *B. b.*-DNA sehr sensitiv in Hautbioptaten, Synovialmembranen und -flüssigkeit nachweisbar ist, weniger sensitiv in Liquor und Urin. Für optimale Resultate ist es notwendig, zwei oder mehr Proben mit einer nested PCR mit mindestens zwei unterschiedlichen Primerpaaren zu untersuchen. Problematisch sind die falschpositiven PCR-Befunde im Urin klinisch Gesunder.

H. W. Kölmel (Erfurt) nahm in seinem Beitrag zur Differentialdiagnose der Neuroborreliose Stellung. Allgemein ist die Diagnose Neuroborreliose anhand klinischer und serologischer Parameter unproblematisch zu stellen, doch wurden zahlreiche Fälle beschrieben, wo Neuroborreliose-Fälle andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen imitierten. Drei Problemfälle wurden exemplarisch vorgestellt. G. Stanek und O. Kahl (Wien, Berlin) begründeten ausführlich, weshalb eine prophylaktische antibiotische Behandlung nach einem *Ixodes-ricinus*-Zeckenstich vor Eintritt irgendwelcher Zeichen einer Infektion abzulehnen ist.

Impfstoffe gegen Lyme-Borreliose

G. Eder et al. (Wien) legten erste Ergebnisse einer Lyme-Borreliose-Impfstudie mit einer pentavalenten OspC-Vakzine vor, die mit 80 Freiwilligen auf den Åland-Inseln durchgeführt wurden. 40 Teilnehmer hatten vor Studienbeginn keine AK gegen *B. b. s. l.*, 40 Teilnehmer hatten vor Beginn Titer gegen *B. b. s. l.*-Membranantigene. Verschiedene Gruppen erhielten zwischen 10 und 50 µg (10, 25, 50 µg) Antigen und zwar in drei Applikationen (0, 1, 3 Monate). Die Vakzinen erwiesen sich als sicher, Autoimmun-Ak traten nicht auf, ebenso keine schweren Nebenwirkungen. Geringgradige lokale und systemische Nebenwirkungen waren dosisabhängig festzustellen. Die AK-Spiegel wurden vor und 3, 4, 6 Monate später bestimmt. Die Ak-Antwort war für alle fünf Antigene dosisabhängig, die Serokonversion bei zuvor Antikörper-negativen Probanden betrug 95–100% bei der höchsten Ag-Gabe.

M. Simon et al. (Freiburg) zeigten im SCID-Maus-Modell, daß AK gegen OspA eine zeckenstichvermittelte Infektion mit *B. b.* verhindern. Die aktive Immunisierung kann dabei mit rekombinantem OspA oder mit Plasmiden, die das OspA-Gen tragen, vorgenommen werden. Der Schutz vor einer Infektion kommt dadurch zustande, daß während der Blutmahlzeit OspA-spezifische AK die Bakterien im Zeckendarm attackieren und eliminieren und damit verhindern, daß sie auf den Wirt übertragen werden. Therapeutisch funktioniert die Vakzine nicht, da *B. b.* nur in der Zecke nicht aber im Wirbeltier OspA exprimiert.

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 590–592 © Springer-Verlag 1999

9. Wartburgkolloquium der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. (DVV)

Herpes genitalis – eine medizinische und soziale Herausforderung

Eisenach, 14.-16. September 1998

Wer kennt sie nicht, die häßlichen, peinlichen Bläschen an der Lippe – den Herpes. Ausgelöst wird dieses lästige Symptom in der Regel durch das sogenannte Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV 1). Etwa 80 bis 90% der erwachsenen Bevölkerung tragen diesen Erreger latent in sich. Wenig bekannt ist allerdings, daß dieses Virus und vor allem sein Verwandter, das Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV 2), auch unterhalb der Gürtellinie zuschlägt. HSV 1 und 2 sind in den Industrieländern die häufigsten Erreger für Geschwüre an den Geschlechtsorganen, von den Medizinern auch „*Herpes genitalis*" genannt. Die Ersterkrankung mit Herpes genitalis verläuft häufig schwer und wird von schmerzhaften Geschwüren begleitet. Sie wird daher auch leicht mit einer Pilzinfektion oder Geschlechtskrankheit verwechselt. Ist diese Krankheit überstanden, bleibt das Virus im Körper zurück, es ruht in den Nervenzellen.

Bei ca. 60% der Betroffenen kommt es später zu Rückfällen. Diese verlaufen jedoch sehr unterschiedlich. Viele Infizierte haben keine oder nur geringe Krankheitszeichen, können jedoch von Zeit zu Zeit das Virus übertragen. Einige leiden an brennenden Schmerzen, einer schmerzhaften, fiebrigen Scheidenentzündung oder Bläschen mit nachfolgenden Geschwüren in der Genitalregion. Wegen dieses wechselhaften Krankheitsbildes wird ein Herpes genitalis oft nicht oder erst spät erkannt und behandelt. Zudem wurde bis vor kurzem seine Bedeutung als Geschlechtskrankheit unterschätzt, denn es gab keine genauen Zahlen, wie häufig Herpes genitalis in Deutschland vorkommt. Eine aktuelle Studie des Instituts für Antivirale Chemotherapie der Friedrich-Schiller-Universiät Jena, die Mitte dieses Jahres abgeschlossen wurde, gibt jetzt erstmals Informationen darüber, wie verbreitet HSV 2 in Deutschland ist. Im Durchschnitt sind rund 15% der Bevölkerung über zwölf Jahre mit HSV 2 infiziert. Frauen sind mit rund 18% häufiger betroffen als Männer mit rund 12%. Frauen ab 50 Jahren sind mit 20 bis 23% am häufigsten latent infiziert. Es bleibt zu hoffen, daß nach „Enttabuisierung" dieser Erkrankung den betroffenen Patienten schneller geholfen werden kann, denn es stehen jetzt wirksame Medikamente gegen den Herpes genitalis zur Verfügung. In den USA sind HSV-2-Infektionen in den vergangenen Jahren um etwa ein Drittel häufiger geworden. Die vereinzelten Daten, die aus Europa vorliegen, weisen ebenfalls auf eine steigende Tendenz hin.

Differentialdiagnostik des Herpes genitalis

Weniger als 50% der Herpes-genitalis-Infektionen werden beim ersten Arztbesuch erkannt. Es gibt mehrere Gründe, weshalb Herpes genitalis nur gering beachtet und unzureichend diagnostiziert wird:

- Meist kommt es nur bei der primären Infektion zur schweren Erkrankung, Rezidive verlaufen in der Regel milder.
- Die diagnostischen Möglichkeiten werden nur unzureichend eingesetzt: zu wenig Virusnachweise, zuviel serologische Nachweisverfahren.
- Das Angebot der Laboratorien in Deutschland für den Direktnachweis von Herpesviren ist ungenügend.
- Genitalerkrankungen, insbesondere sexuell übertragene Infektionen sind immer noch ein gewisses Tabuthema, mit dem sich nur wenige Ärzte beschäftigen.

Spezielle Probleme bereitet die Diagnose des rezidivierenden Herpes genitalis, wenn er an Stellen auftritt, wo auch andere Infektionen häufig sind oder bereits Hautschäden vorliegen:

- Herpes der Urethra (werden lange Zeit als Harnwegsinfekte behandelt)
- Läsionen auf Hämorrhoidalknoten

- Herpes bei Lichen sclerosus
- Herpes bei chronisch rezidivierender Candidose

Typisch für den genitalen Herpes ist sein rezidivierendes Auftreten, wobei die Lokalisation des Auftretens wechseln kann.

Differentialdiagnose des Herpes genitalis

Grundsätzlich muß bei einem Ulkus im Genitalbereich auch an primäre Syphilis gedacht werden. Davon abgesehen wird eine primäre Herpesinfektion aufgrund der Symptome anfangs häufig mit einer Pilzinfektion verwechselt. Beim rezidivierenden Herpes, insbesondere in der Schwangerschaft, spielt das Behçet Syndrom eine wichtige Rolle bei der Differentialdiagnose. Abzuklären sind weiterhin:

- Trichomoniasis
- Verletzungen nach Kohabitation, Kratzen bei Juckreiz
- Vulvitis/Balanitis plasmazellularis
- Varizellen bzw. Zoster
- Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid
- Herpes in der Schwangerschaft (Herpes gestationis)
- Mollusca contagiosa
- Urethritis
- Proktitis
- Kontaktdermatitis

Psychosoziale Probleme

80 Prozent der Patienten wechseln den Arzt

Der Herpes genitalis wird von Ärzten und Patienten oft unterschiedlich bewertet. Während viele Ärzte sich fragen, ob eine Therapie überhaupt angebracht ist, empfindet die Mehrzahl der Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis weniger die Krankheitssymptome als die psychischen und sozialen Folgen der Infektion als belastend: Beeinträchtigung des Sexuallebens, Verlust von sozialen Kontakten bis zur gesellschaftlichen Isolation, Ängste betreffend reproduktiver Fähigkeiten und ungewisser Prognose.

Leider nehmen psychosoziale Probleme in der Arzt-Patienten-Kommunikation nur wenig Raum ein. 80% der Patienten fühlen sich bei der Diagnosestellung vom Arzt so schlecht beraten, daß sie den Arzt wechseln. Allerdings sind auch viele Patienten angesichts der Diagnose zunächst geschockt, so daß eine Informationsvermittlung häufig nur eingeschränkt möglich ist. Eine sinnvolle Vermittlungsstrategie könnte z.B. darin bestehen, den Patienten schriftliches Informationsmaterial mitzugeben und einen kurzfristigen Folgetermin zu vereinbaren. Neben einer ausreichenden Aufklärung ist auch psychische Unterstützung sinnvoll, denn am besten kommen jene Patienten mit den immer wiederkehrenden Symptomen zurecht, die aktiv dagegen angehen und von der Familie oder ihrem Partner unterstützt werden.

Moderne therapeutische Möglichkeiten

Für die Behandlung der Herpes-genitalis-Krankheiten sind drei antiherpetische Virustatika zugelassen: Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir. Oral bzw. intravenös verabreicht ermöglichen sie eine effektive Behandlung. Allerdings kann keines dieser Virustatika die Ausbildung einer latenten Infektion verhindern.

Die Ziele der Behandlung des primären Herpes genitalis sind

- das Stoppen der Virusreplikation,
- eine Abkürzung der Schmerzdauer und
- die Verhinderung systemischer Komplikationen wie aseptische Meningitis, Urethritis u.a.

Wesentlich ist ein früher Therapiebeginn. Insgesamt kommt es bei ca. 60% der Betroffenen zu Rezidiven, die unterschiedlich verlaufen. Viele Infizierte haben keine oder nur geringe Symptome, scheiden aber von Zeit zu Zeit das Virus aus. Einige Patienten leiden an brennenden Schmerzen, einer schmerzhaften, fiebrigen Scheidenentzündung oder Bläschen mit nachfolgenden Geschwüren in der Genitalregion. Je nach Ausprägung der Symptome kommt eine suppressive oder episodische Therapie in Frage.

Ziele der Behandlung des rezidivierenden Herpes sind

- die Reduktion der Rezidivhäufigkeit und
- die Abkürzung der bestehenden Symptome (z.B. Schmerzen).

Bei vielen Patienten sind symptomatische Lokalmaßnahmen hilfreich (unspezifisch antiinflammatorisch, antiseptisch oder adstringierend wirkende Cremes oder Lösungen). Cremes oder Gele mit Substanzen, die als virusstatisch wirksam deklariert werden (z.B. mit Zinksulfat, Melissenextrakt, Idoxuridin), sind nicht wirksamer, aber erheblich teurer. Tromantadinhaltige Cremes und Serole sind ebenfalls nicht wirksamer, führen aber häufig zu Kontaktekzemen. Die Dauer des Rezidivs kann durch patienteninitiierte, orale Virustatika-Therapie mit Famciclovir oder Valaciclovir signifikant verkürzt werden. Aciclovir ist hier weniger wirksam. Die größte Effizienz wird durch eine Dauergabe oraler Virustatika (Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir) erreicht. Sie kommt für Patienten mit mindestens sechs Rezidiven pro Jahr in Frage. Resistenzentwicklungen der Herpesviren haben nach heutiger Auffassung bei Patienten mit intaktem Immunsystem keine Bedeutung. Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung therapeutischer Impfstoffe, ist deren Wirksamkeit bisher enttäuschend.

„Mit Herpes an den Lippen keine Säuglinge küssen!"

Nach den bisherigen Erkenntnissen der Wissenschaft ist das ungeborene Leben nicht gefährdet, wenn die Mutter schon vor Beginn der Schwangerschaft mit Herpes genitalis infiziert war oder sich in der Schwangerschaft neu ansteckt. Wird das Herpesvirus jedoch während der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene übertragen, kann es verschiedene Organe, vor allem Haut, Hirn und Hirnhäute, befallen und schwere bleibende Störungen des Nervensystems hinterlassen, bzw. tödliche Krankheitsverläufe verursachen. Etwa ein Drittel aller infizierten Neugeborenen erkranken an Symptomen, die einer Blutvergiftung ähneln, bei einem Drittel treten an den

Augen, den Schleimhäuten oder auf der Haut Bläschen und andere Symptome auf und bei einem Drittel wird das Zentrale Nervensystem befallen. Deshalb wird schon bei Verdacht auf Herpes genitalis bei der Mutter auch das Neugeborene vorsorglich behandelt (z.B. mit Aciclovir).

Auch die für Erwachsene meistens nur lästigen Herpes-Bläschen an den Lippen können für Neugeborene lebensgefährlich werden, wenn die Infektion auf sie übertragen wird. Daher gilt vor allem in den ersten Tagen nach der Geburt bis der Säugling die ersten zwei Lebensmonate hinter sich gebracht hat, daß Verwandte – gleich ob Mutter, Vater oder Oma – mit Herpes-Bläschen an den Lippen das Neugeborene nicht küssen dürfen! Hat sich eine Mutter erst kurz vor der Geburt mit Herpes genitalis infiziert, leidet sie in der Regel an schweren Krankheitszeichen (z.B. Bläschen und Geschwüren im Genitalbereich). Eine Übertragung auf das Neugeborene ist dann sehr wahrscheinlich. Daher wird in diesen Fällen ein Kaiserschnitt vorgenommen. Schwieriger ist die Entscheidung für einen Kaiserschnitt, wenn von der Mutter lediglich bekannt ist, daß sie von Zeit zu Zeit Rückfälle an Herpes genitalis erleidet. Um auch in diesen Fällen sicher zu verhindern, daß das Neugeborene sich ansteckt und gleichzeitig das ebenso vorhandene Risiko eines Kaiserschnittes zu vermeiden, besteht heute die Möglichkeit, einem Herpes-genitalis-Rückfall mit Medikamenten vorzubeugen (z.B. Aciclovir). Mit dieser Behandlung muß mindestens drei Tage vor der Geburt begonnen werden.

Weniger Sex wegen Herpes – Zehn Fakten gegen Vorurteile

Die Mehrzahl der Patienten mit wiederkehrendem Herpes genitalis empfindet nicht die Krankheitssymptome, sondern die psychischen und sozialen Folgen der Infektion als besonders belastend. Viele haben Angst vor der Krankheit, schämen sich, ziehen sich zurück und trauen sich nicht, mit ihren Partnern oder Freunden darüber zu sprechen. Vor allem im ersten halben Jahr nach der Diagnose haben sowohl Männer als auch Frauen weniger Sex. Sie sind weniger spontan und haben häufiger Impotenzkrisen. Bei Frauen ist die sexuelle Aktivität meist länger beeinträchtigt. Am besten kommen jene mit den immer wiederkehrenden Symptomen zurecht, die aktiv dagegen angehen und von der Familie oder ihrem Partner dabei unterstützt werden. Herpes genitalis ist in unserer Gesellschaft weiterhin ein Tabu, dabei sind rund 15% der Bevölkerung über zwölf Jahre mit HSV 2 infiziert. Zehn Fakten sollen helfen, bestehende Vorurteile abzubauen:

- Herpes genitalis ist in den allermeisten Fällen ebenso wenig gesundheitsgefährdend wie Herpes-Bläschen an den Lippen (Herpes labialis). Besonders gefährdet sind nur Säuglinge in den ersten beiden Lebensmonaten und Patienten mit schwerer Schwächung der Immunabwehr (z.B. Aids-Kranke).
- Eine Übertragung des Herpes genitalis von der erkrankten Mutter auf das Kind während der Geburt kann entweder durch Kaiserschnitt verhindert werden oder durch den konsequenten Einsatz von Medikamenten, die gegen Viren gerichtet sind.
- Es gibt eine gut wirksame Behandlung gegen Herpes genitalis.
- Herpes genitalis vermindert nicht die Fortpflanzungsfähigkeit des Mannes oder der Frau.
- „Safer Sex“ ist kein absoluter Schutz vor einer Infektion.
- Das Herpesvirus kann von infizierten Menschen von Zeit zu Zeit ausgeschieden werden, ohne daß gleichzeitig Krankheitszeichen auftreten.
- Herpes genitalis ist kein Beweis für Untreue, der „anklagende“, eventuell schon seit vielen Jahren infizierte Partner kann das Virus unbemerkt ausgeschieden und auf den angeblich „schuldigen“, bis dato noch nicht angesteckten Partner übertragen haben.
- Es stimmt nicht, daß Streß Herpes-Rückfälle auslöst, allerdings verursachen Rückfälle Streß.
- Rückfälle an Herpes genitalis können heute mit Medikamenten weitgehend verhindert werden.
- Trotz vorbeugender Behandlung kann heute noch nicht sicher verhindert werden, daß das Herpesvirus von infizierten Menschen übertragen wird.

Quelle: DVV: Kongreßbericht über das 9.Wartburgkolloquium in: Infektion & Prävention Spezial Nr.4+5/1998

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 593–596 © Springer-Verlag 1999

Bericht über die Arbeit der Beratenden Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am Robert Koch-Institut

Aktuelle Probleme bei der Toxoplasmose haben es immer wieder notwendig gemacht, beratende Kommissionen am Bundesgesundheitsamt bzw. Robert Koch-Institut einzurichten. Bereits im Jahre 1960 erschien das erste Merkblatt für Ärzte über Toxoplasmose [1]. Dieses wurde unter wesentlicher Beteiligung von G. Piekarski und M. Saathoff (Bonn) sowie von H. Kuhnert, L. Schmidtke und H. Werner aus dem Robert Koch-Institut herausgegeben. Als eine weitere Publikation erschien im Jahre 1966 eine Veröffentlichung über die Vereinheitlichung der Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose bezüglich Sabin-Feldman-Test und Komplementbindungsreaktion unter Verwendung eines neu geschaffenen nationalen Standard-Immunserums [2]. Es folgten im Jahre 1975 die Standardisierung des Immunfluoreszenztestes [3] und im Jahre 1977 die Neubeschreibung aller drei o.g. Teste als Mikromethoden [4]. Diese Standardisierungen sind bis heute Grundlage für die Serodiagnostik der Toxoplasmose in Deutschland. Durch diese Vereinheitlichung konnte ein wesentlicher Beitrag zur Steigerung der Qualität der Untersuchungen sowie der Befundungen herbeigeführt werden. Eine weitere beratende Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am Robert Koch-Institut wurde dann im Jahre 1988 einberufen, deren Arbeit 1998 endete und über die hier berichtet wird.

Ziel der Kommission

Seit Jahrzehnten gibt es in der alten und nun neuen Bundesrepublik Deutschland Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung, die sog. Mutterschaftsrichtlinien. Sie besagen, daß zur ärztlichen Betreuung, welche der Überwachung des Gesundheitszustandes der Schwangeren bzw. Wöchnerinnen dienen, u.a. serologische Untersuchungen auf Infektionen, bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose und andere Infektionen gehören. Damit wurde dem allgemeinem Wunsch entsprochen, die Häufigkeit pränataler Infektionen beim Kind zu senken. Innerhalb dieses Programmes wurde etwa ein Drittel der Schwangeren der alten Bundesrepublik Deutschland untersucht. Eine ähnliche Überwachung der Schwangeren bestand auch in der DDR, sie wurde im Jahre 1985 durch ein Erlaß des Gesundheitsministeriums eingeführt. Bis zum Jahre 1989 konnten dort etwa die Hälfte aller Schwangeren damit erfaßt werden.

In Diskussionen im Expertenkreis ergab sich immer wieder die Frage, ob die Mutterschaftsrichtlinien ausreichen, um zu einer deutlichen Senkung der Anzahl pränatal infizierter Kinder beizutragen. Allgemein bestand die Ansicht, daß das nicht der Fall sei, und daß weitere Schritte erwogen werden müßten. Dies stellte die Grundlage dar, für die Einberufung der Beratenden Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft, die am 5. und 6. Dezember 1988 erstmals zusammentrat. Ihre Aufgabe war es, die Situation bei der Toxoplasmose der Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkinder in der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland zu beschreiben, und außerdem die Frage zu prüfen, welche Maßnahmen zur Verbesserung vorgeschlagen werden können. Von besonderem Interesse bei den Diskussionen waren die Vorsorgeprogramme für die Toxoplasmose bei Schwangeren in der DDR sowie Österreich und Frankreich. Die Kommission hatte am 28. Dezember 1989 einstimmig den Beschluß gefaßt, eine generelle Untersuchung aller Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien, einschließlich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen beim Neugeborenen, vorzuschlagen.

Arbeitsausschuß Mutterschaftsrichtlinien

Innerhalb des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen besteht der Arbeitsausschuß Mutterschaftsrichtlinien, der sich mit der inhaltlichen Ausgestaltung der Richtlinien und deren Aktualisierung – unter Berücksichtigung des Standes der medizinisch wissen-

schaftlichen Erkenntnisse – befaßt. Mit diesem Arbeitsausschuß und der Vertragsabteilung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung hat die Kommission zahlreiche Diskussionen geführt.

In einem Schreiben vom 28. November 1988 wird der Kommission mitgeteilt, daß die Kassenärztliche Bundesvereinigung stets bestrebt ist, ihre Auffassung bezüglich leistungsrechtlich relevanter medizinischer Fragestellungen auf eine solide wissenschaftliche Grundlage zu stellen und möglichst mit den betreffenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften abzustimmen. Des weiteren heißt es: „die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat nun in der Tat davon Kenntnis erhalten, daß die Einführung eines Toxoplasmose-Screenings zwischenzeitlich aus wissenschaftlicher Sicht teilweise sehr positiv beurteilt wird, und daß beispielsweise auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe auf der Grundlage neuer Erkenntnisse nunmehr die Wiederaufnahme entsprechender Beratungen für erforderlich hält. Unter diesen Umständen sind die anstehenden Beratungen der BGA-Kommission von besonderer Aktualität." Hieraus ist eine durchweg wohlwollende Haltung gegenüber der Arbeit der Kommission herauszulesen.

Auf einer Sitzung des Arbeitsausschusses Mutterschaftsrichtlinien am 25. Februar 1991 wurde dann die Frage der Fortführung der Toxoplasmose-Vorsorge in der DDR diskutiert. Insbesondere ging es dabei um das Problem, was ein begründeter Verdacht auf Toxoplasmose sei. Der Ausschuß kam zu dem Entschluß, das Programm nicht fortzusetzen, sondern die Untersuchungen auf den Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien zu begrenzen und fortzuführen. Der Bundesausschuß hatte sich im Jahr zuvor erneut mit der Toxoplasmose in der alten Bundesrepublik befaßt. Er sah vor allem deswegen von einer Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien ab, weil eine ausreichend hohe Spezifität, insbesondere der Toxoplasma-IgM-Antikörper-Teste, nicht gesichert sei. Er fordert vom Gesetzgeber qualitätssichernde Vorgaben, wie z.B. die Registrier- und Prüfpflicht der Diagnostika. Sobald die Qualität der angebotenen Tests als gesichert angesehen werden kann, würde sich der Bundesausschuß wieder mit der Beratung zur Einführung eines Toxoplasmose-Screenings befassen. Unabhängig davon sollten aber alle Schwangeren auf prophylaktische Maßnahmen hingewiesen werden. Die Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft hat dann in der Folgezeit die Einführung wesentlicher qualitätssichernder Maßnahmen für die Toxoplasmose-Serodiagnostik erwirkt (auf welche unten eingegangen wird). Der Arbeitsausschuß Mutterschaftsrichtlinien hatte auf seiner Sitzung am 15. Januar 1992 weitere Forderungen gestellt. Sie betreffen die Fragen, wieviele Kinder an konnataler Toxoplasmose erkranken und davor geschützt werden können, wie die Wirkung von Aufklärungsmaßnahmen von Schwangeren eingeschätzt wird, welche Erfahrungen über die Nebenwirkungen einer Chemotherapie vorliegen, wie hoch die Spezifität serologischer Teste und wie groß der Anteil der Frauen ist, die einen Schwangerschaftsabbruch erbitten. Die Beratende Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft hat daraufhin aufgrund der Auswertung der Literatur Mitteleuropas sowie eigener Daten der Mitglieder eine Stellungnahme erarbeitet.

Zusammenfassung – Zur Situation

Zusammenfassend wurde festgestellt, daß in Deutschland jährlich etwa 3000 Kinder mit pränataler Toxoplasma-Infektion geboren werden und daß bei etwa 1500 von ihnen klinische Symptome zu erwarten sind, die entweder bereits bei der Geburt oder in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Laufe der späteren Entwicklung auftreten [5]. Durch ein Screeningprogramm mit eingeschlossener Chemotherapie bzw. Prophylaxe könnten jährlich ca. 2380 Kinder erfolgreich behandelt bzw. geschützt werden. Dieser auf Daten beruhenden Modellrechnung wurde dann eine andere von einem Mitglied des Ausschusses Mutterschaftsrichtlinien (Publikation in Gesundheitswesen, 1993) gegenübergestellt. Darin wird festgestellt, daß der Schaden eines Screenings deutlich einen Nutzen überträfe und somit ein Screening als unethisch anzusehen sei. Würde man die real gemeldeten Fälle von Toxoplasmose-geschädigten Kindern und nicht die Inzidenzen aus der Literatur nehmen, so würde das Nutzen-Schadens-Verhältnis noch ungünstiger. Mit dem Autor wurde auf der Sitzung der Kommission am 26. Januar 1994 diskutiert und u.a. klargestellt, daß die Zahl der gemeldeten Fälle pränataler Infektion keine Grundlage für Kalkulationen darstellt. In mehreren Punkten kam es zu einer Annäherung der Standpunkte. Der Autor regte an, ein Forschungsprogramm auszuarbeiten, durch das man exakte Zahlen über die aktuelle Situation der Toxoplasmose bei Schwangeren in Deutschland gewinnen könnte. Dem schloß sich auch der Arbeitsausschuß Mutterschaftsrichtlinien auf seiner Sitzung am 13. April 1994 an. Über entsprechende Aktivitäten der Beratenden Kommission wird weiter unten berichtet.

Der Vorschlag der Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft zur Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien bezüglich Toxoplasmose enthielt neben Chemotherapie-Empfehlungen auch solche für die Durchführung der Serodiagnostik bei der Schwangeren und bei den Kindern. Dafür wurde eine Stufendiagnostik vorgeschlagen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat das aufgegriffen und in die Richtlinien des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen übernommen.

Von der Kommission wurde auch eine auf Daten beruhende Modellrechnung zur Kostenanalyse zur Toxoplasmose-Vorsorge-Untersuchung in Deutschland vorgelegt. Unter Berücksichtigung aller teils auch nicht für ein Vorsorgeprogramm sprechenden Kostenfaktoren, ergab sich, daß der Nutzen die Kosten um das 2,4fache übersteigt.

Der Arbeitsausschuß Mutterschaftsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen wurde als Arbeitsausschuß Familienplanung weitergeführt. Er hat sich nochmals in einem Schreiben vom 22. Oktober 1998 dahingehend geäußert, daß er nicht die Empfehlungen der Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft teilt, daß

ein generelles Screening auf Toxoplasmose eine sinnvolle Maßnahme darstellen würde. Er begründet dies damit, daß das Ausmaß des Schadens durch die Toxoplasmose in der Schwangerschaft heutzutage und hierzulande mit hoher Wahrscheinlichkeit minimal sei. Ein Screening auf eine Erkrankung zu empfehlen, die extrem selten ist, sei immer hoch problematisch. Auch bei den besten Labormethoden muß es zu einer ungünstigen Relation von falsch- zu richtig-positiven Befunden in einem nicht vertretbarem Maß kommen. Schließlich meint der Arbeitsausschuß aufgrund eines ungenügenden Literaturstudiums, daß es nicht belegt sei, in welchem Prozentsatz es bei einer klinischen Toxoplasmose durch das vorgeschlagene Therapieschema tatsächlich zu einer „Ausheilung" kommt. Eine Empfehlung für ein Screening hält der Arbeitsausschuß ethisch in keiner Weise für gerechtfertigt. Die Schäden eines Screenings seinen größer als der Nutzen [6, 7].

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat jetzt ihre Haltung gegenüber einem Toxoplasmose-Screenings in der sog. IGEL-Liste (Individuelle Gesundheitsleistung) klargestellt, indem sie in Zusammenarbeit mit den ärztlichen Bundesverbänden die Leistungen definiert hat. Werden danach Untersuchungen auf Toxoplasmose nicht im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien als Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen abgerechnet, aber dennoch gewünscht, so haben die Schwangeren diese Leistungen selbst zu bezahlen. An der Abrechnungsmöglichkeit nach den Mutterschaftsrichtlinien hat sich damit nichts geändert.

Der Beratenden Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft ist es somit nicht gelungen, den Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen von der Notwendigkeit der Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien bezüglich Toxoplasmose zu überzeugen. Die Kommission hat sich bemüht, diese jahrelangen Diskussionen sachlich und auf wissenschaftlicher Basis zu führen. In der Zwischenzeit hat der Bundesausschuß einige Erweiterungen der Mutterschaftsrichtlinien vorgenommen. Es wurden beispielsweise die Untersuchungen auf Chlamydien aufgenommen. Andererseits ist auch zu fragen, warum Vorsorgemaßnahmen, wie z.B. die Lues, trotz bekannter sehr geringer Prävalenz, weiterhin Teil der Mutterschaftsrichtlinien bleibt.

Forschungsprogramm

Sehr frühzeitig hat die Beratende Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft festgestellt, daß nicht nur ein generelles Screening der Schwangeren zu fordern sei, sondern daß begleitend eine wissenschaftliche Studie zur Erhebung von Daten, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit eines solchen Programmes, durchzuführen ist. Bereits in wenigen Wochen nach der Gründung der Kommission wurde Kontakt zur Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München aufgenommen, dem Projektträger des Programmes der Bundesregierung über Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit mit dem Unterprojekt „Verbesserung der Schwangerenvorsorge und Geburtshilfe", das auch die Qualitätssicherung für diagnostische Verfahren einschloß. Wie im nachhinein kritisch zu sehen ist, wurde dieses Programm nicht als Priorität behandelt, sondern zunächst die Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien nach dem Vorbild anderer Staaten versucht. Im Jahre 1993 wurde ein Forschungsprogramm mit dem Thema „Einfluß der Toxoplasmose auf Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" erarbeitet und vorgelegt. Eine Toxoplasmose-Untersuchung an 100 000 Neugeborenen in mehreren Untersuchungszentren, angeschlossen an das TSH-Screening wurde beantragt. Es sollten auch mütterliche Blutproben untersucht werden, und verdächtigen Befundkonstellationen sollte mit Hilfe der behandelnden Kinderärzte nachgegangen werden. Angesetzt war eine Studiendauer von drei Jahren, bei einem Kostenaufwand von 3 Mill. DM. Die Verhandlungen mit dem Projektträger (Deutsche Luft- und Raumfahrt) ergaben keine Finanzierungsmöglichkeit für diese Studie. Nach Diskussionen innerhalb des Robert Koch-Institutes wurde dann die Studie verbessert und sollte Anschluß an die bereits laufende AUT-Studie finden. Der Kostenaufwand für die einzusetzenden Diagnostika belief sich auf 250 000 DM. Verschiedene Aspekte einer solchen Studie wurden diskutiert, doch sie konnte bisher noch nicht begonnen werden.

Qualitätsgesicherte Laboratoriumsdiagnostik

Jahrzehntelang gab es verwirrende Diskussionen über die in der Laboratoriumsdiagnostik eingesetzten, vor allem serodiagnostischen Verfahren sowie über die Bewertung der Ergebnisse. Durch die Arbeit der vorherigen Kommissionen am Robert Koch-Institut bezüglich der Standardisierung verschiedener Verfahren konnte eine wesentliche Klärung erreicht werden. Der damalige Stand der Diagnostik wurde 1991 in der Empfehlung der Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft niedergelegt. Es wird darin empfohlen, die Diagnostik in drei Stufen (Toxoplasma-Antikörper-Screening, Toxoplasma-IgM-Test, Toxoplasma-Abklärungsverfahren) durchzuführen. Dazu ist es notwendig, qualitätsgesicherte Diagnostika einzusetzen. Auf Vorschlag der Kommission wurde am 6. Juli 1993 die Verordnung über die Zulassung von Testsera und Testantigenen für die Toxoplasmose erlassen. Die dazu notwendigen Prüfkriterien wurden vom Paul Ehrlich-Institut unter Beteiligung des Robert Koch-Institutes erarbeitet. Die Laboratoriumsdiagnostik machte in den letzten zehn Jahren wesentliche Fortschritte, so daß es notwendig war, die Empfehlung zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper zu aktualisieren. Die neuen Empfehlungen finden ihren Niederschlag im Merkblatt für Ärzte sowie in einer Publikation des Jahres 1998 [8]. Für die Sicherung der Qualität diagnostischer Untersuchungen ist es notwendig, auch eine externe Qualitätssicherung durchzuführen. Das Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium (INSTAND) führt seit dem Jahre 1985 Ringversuche auch für die Toxoplasmose-Serodiagnostik durch. Diese zeigen, daß insbesondere bei der Anwendung

kommerzieller Testsysteme mit weitestgehender Automatisierung eine qualitativ hochwertige Laboratoriumsdiagnostik zumindest bei den Ringversuchsteilnehmern erreicht wird. Die Forderung des Ausschusses Mutterschaftsrichtlinien nach einer Sicherung der Qualität der Laboratoriumsdiagnostik ist damit erfüllt [9]. Es besteht weiterhin die Forderung der Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft, daß nur die Laboratorien, die regelmäßig und erfolgreich an der externen Qualitätssicherung teilnehmen, eine Diagnostik nach den Mutterschaftsrichtlinien vornehmen dürfen.

Eine wesentliche Erleichterung bei der Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse wird durch eine Klassifizierung und Falldefinition pränataler Toxoplasma-Infektionen durch das European Research Network on Congenital Toxoplasmosis ermöglicht. Die darüber informierende Publikation der Kommission ist in einer Übersetzung im Bundesgesundheitsblatt [10] erschienen. Darüber hinaus wurden durch die Kommission 16 Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kindervorsorge veröffentlicht [11]. Die Empfehlungen der Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft für die Laboratoriumsdiagnostik finden ihren Niederschlag auch in den mikrobiologischen Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie [12]. Es ist damit ein bundesweites Netzwerk für eine qualitativ hochwertige Laboratoriumsdiagnostik sowie Therapie der Toxoplasmose bei Schwangeren und Neugeborenen geschaffen worden.

Publikationen und Stellungnahmen

Neben den bereits o.g. Publikationen der Beratenden Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft wurden eine Reihe von Stellungnahmen, so z.B. zur PCR sowie zum Entwurf des Infektionsschutzgesetzes, abgegeben. Eine ganz wesentliche Arbeit bezog sich auf die Aktualisierung des Merkblattes für Ärzte über Toxoplasmose. Dabei wurden die ärztlichen Gesichtspunkte in den Vordergrund gestellt, und die Thematik wurde auf die „Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung" konzentriert [13].

Schlußbemerkung

Die Beratende Kommission Toxoplasmose und Schwangerschaft am Robert Koch-Institut hält weiterhin an ihrer Forderung fest, die Mutterschaftsrichtlinien bezüglich der Toxoplasmose zu erweitern, um Folgen pränataler Toxoplasma-Infektionen in Deutschland deutlich zu senken. Auch wenn die Kommission mit dieser Forderung bisher nicht erfolgreich war, so hat sie dennoch die Diskussion darüber in Gang gehalten, auch wurde wieder die Frage initiiert, wie gesichert unsere Kenntnisse über die aktuelle Häufigkeit pränataler Toxoplasmose in Deutschland sind. Es wurden vor allem wesentliche Fortschritte in der Sicherung der Qualität labordiagnostischer Untersuchungen und der Befundung der Ergebnisse bewirkt. Die Kommission sieht hier weiterhin die Notwendigkeit der Planung und Durchführung von Forschungsprogrammen, um zu aktuellen Basisdaten zu gelangen.

Dank gilt schließlich dem Bundesministerium für Gesundheit, den Leitern des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes und des Robert Koch-Institutes, die die Arbeit der Kommission ermöglicht und unterstützt haben sowie Mitgliedern des Paul Ehrlich-Instiutes.

Literatur

1. Bundesgesundheitsamt (1960) **Merkblatt für Ärzte über die Toxoplasmose.** Bundesgesundhbl 3:106–108
2. Bundesgesundheitsamt (1966) **Zur Vereinheitlichung der Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose.** Bundesgesundhbl 9:354–357
3. Bundesgesundheitsamt (1975) **Zur Vereinheitlichung der Laboratoriumsdiagnostik der Toxoplasmose. Empfehlungen für die Durchführung des Toxoplasma-Immunfluoreszens-Testes.** Bundesgesundhbl 18:170–171
4. Bundesgesundheitsamt (1977) **Empfehlungen für die Durchführung des Toxoplasma-Seroreaktionen mittels Mikromethode.** Bundesgesundhbl 20:108–112
5. Janitschke K (1996) **Toxoplasmose-Vorsorge bei Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland.** Mitt Österr Ges Tropenmed Parasit 18:19–24
6. Abholz HH (1993) **Toxoplasmosescreening in der Schwangerschaft: mehr Schaden als Nutzen.** Gesundhwes 55:410–413
7. Kommission des Bundesgesundheitsamtes „Toxoplasmose und Schwangerschaft" (1994) Zur Publikation Abholz HH. **Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft: mehr Schaden als Nutzen.** Gesundhwes 56: 411–412
8. Janitschke K, Hlobil H (1998) **Aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper bei Schwangeren, Neugeborenen und Säuglingen.** J Lab Med 22:495–498
9. Bundesgesundheitsamt und Kassenärztliche Bundesvereinigung (1994) **Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren.** Gyn Prax 18:415–418
10. Robert Koch-Institut (1997) **Klassifizierung und Falldefinition pränataler Toxoplasma-Infektionen. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis.** Bundesgesundhbl 42:507–508
11. Robert Koch-Institut (1997) **Beratungsstellen für die Laboratoriumdsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und der Kindervorsorge.** Bundesgesundhbl 42:457
12. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) **Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Parasitologie.** Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck Ulm
13. Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1999) **Toxoplasmose bei Mutter und Kind. Erkennung, Behandlung und Verhütung.** Merkblatt Nr. 20. Bundesgesundhbl (im Druck)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 597–598 © Springer-Verlag 1999

L.I. Dehne · M.A. Schauzu · K.W. Bögl · D. Winkler
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Berlin

Überlegungen zur Festsetzung einer Bagatellgrenze für gentechnisch veränderte Bestandteile in Lebensmitteln*

Die Verordnung EG Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten („Novel Foods"-Verordnung) verpflichtet den Hersteller zur Kennzeichnung von Lebensmitteln, welche im Sinne dieser Verordnung gentechnisch verändert wurden oder gentechnisch veränderte Zutaten enthalten, soweit gentechnisch veränderte DNA oder aus der gentechnischen Veränderung resultierende Proteine nachweisbar sind. Bei der Festlegung der Beschaffenheit eines Lebensmittels (Verkehrsauffassung) gelten in der Regel sogenannte Bagatellgrenzen. So können z. B. Pflanzenfette und Pflanzenöle bis zu 3% Fette anderer Herkunft enthalten [1], Hartweizen einen Weichweizenanteil von 3% [2] oder Sorbit einen Gesamtzuckergehalt von 1% [3]. Mit der Einführung solcher Bagatellgrenzen findet Berücksichtigung, daß trotz guter Herstellungspraxis (GMP) seitens des Erzeugers oder Herstellers bestimmte Restmengen oder Vermischungen technologisch unvermeidbar oder unbeabsichtigt im Lebensmittel verbleiben bzw. auftreten.

Verdeutlicht man sich, daß bereits eine einzelne transgene Sojabohne, die in eine Tonage herkömmlichen Sojas gelangt, den analytischen Befund „GVO-haltig" auslösen kann (qualitativer PCR-Nachweis; PCR=Polymerase-Ketten-Reaktion), werden Bestrebungen verständlich, einen die Kennzeichnung „GVO-haltig" auslösenden Grenzwert auch in diesem Bereich einzuführen. Vor diesem Hintergrund wurden von verschiedener Seite bisher Grenzwerte zwischen 0,1% [4], 1% [5], 1–2% [6, 15], 2% [7, 8] und 3% [9–11] für Soja oder Mais vorgeschlagen bzw. für realistisch und einhaltbar erachtet. Der Versuch der Quantifizierung einer Bagatellgrenze für transgene Verunreinigungen kann zum jetzigen Zeitpunkt nur auf der Grundlage einer groben Abschätzung erfolgen, da es an Erfahrungen und repräsentativen Daten mangelt. Eine Definition scheint jedoch aus Gründen der Rechtssicherheit möglichst umgehend geboten.

Bei einer Abschätzung sind zum einen unbeabsichtigte Vermischungen zu berücksichtigen, die bei der Rohstofferzeugung und -gewinnung eintreten können. In den USA findet eine getrennte Behandlung von GVO-Soja und konventionellem Soja in der Regel nicht statt. Die Herstellung von Lebensmitteln, deren Zutaten nicht als gentechnisch verändert zu kennzeichnen sind, bedingt daher den Rohstoffbezug von Vertragsanbauern, die ausschließlich GVO-freies Saatgut einsetzen und eine strikte Trennung der Rohstoffe von der Ernte bis zu Lagerung und Transport gewährleisten können. Derartiges konventionelles Soja wird auf dem Markt angeboten. Erfahrungen einzelner Sojaverarbeiter in Deutschland geben Hinweise darauf, daß solche GVO-freien Sojabohnen ca. 0,1 bis 0,8% Verunreinigungen mit GVO aufweisen können [12]. Gemessen wurden diese Werte bei der Rohstoffeingangskontrolle mittels quantitativer PCR (die Methode ist derzeit noch nicht validiert) bzw. einem Keimungstest (Wässerung mit bzw. ohne „Roundup"-Herbizid, dessen Hauptbestandteil Glyphosphat darstellt).

Unter der Voraussetzung eines strikt getrennten Handlings konventioneller Rohstoffe sind transgene Verunreinigungen auf Auskreuzungen von benachbarten Anbaufeldern zurückzuführen (Pollentransfer). Die Höhe der Aus- bzw. Einkreuzungsraten kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen, denn sie hängt von der Pflanzenart ab und ist zudem standortspezifisch (Lage, Wetter, Isolationsabstand der Felder etc.). Am Beispiel von transgenem Raps konnte gezeigt werden, daß durch bestimmte Strategien wie z. B. Fangpflanzen bzw. Mantelsaaten, die Auskreuzungsraten deutlich reduziert werden können [13]. Es liegt in der Verantwortung des Erzeugers konventioneller Rohstoffe, transgene Einkreuzungen wirksam einzudämmen und in Form einer Produktspezifikation zu garantieren. In diesem Zusammenhang wird auch von Identitätsbewahrungsprogrammen berichtet [14], so z. B. die STS-Sojabohne. Sie wurde durch Anwendung klassischer Methoden gezüchtet und ergibt mit dem Herbizid Synchrony STS ein Sy-

* Aufgrund drucktechnischer Probleme sind bei der Erstpublikation dieses Beitrags **Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42:449–450** Fehler aufgetreten.
Wir bitten dies zu entschuldigen. (red.)

Dr. Lutz Dehne
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Postfach 33 00 13, D-14195 Berlin

stem, das das Wachstum der transgenen Round-Up-Ready Sojabohne unterbindet. Unter Berücksichtigung der nachfolgenden Punkte sollte es so möglich sein, Bagatellgrenzen sicher einzuhalten.

Weitere Kontaminationsmöglichkeiten treten in den lebensmittelverarbeitenden Betrieben selbst auf, vor allem, wenn sowohl GVO-haltige als auch konventionelle Rohstoffe nacheinander auf den selben Anlagen verarbeitet werden. Prozeßstufen sind bei Sojabohnen z. B. das Fördern, Mahlen, Schroten, Extrahieren, Trocknen, Rösten oder Abfüllen. Bei diesen Prozessen können Reste in den jeweiligen Anlagenteilen verbleiben, die dann in die nachfolgende Charge gelangen. Durch moderne Anlagentechnik, die z. B. Toträume oder Brückenbildung vermeidet, das Fahren sogenannter Spülchargen (die Spülcharge kann dann z. B. einer „belasteten" Partie zugeschlagen werden) oder ausreichend langer Vorlaufzeiten (z. B. bei Mahl-, Misch- und Förderanlagen) kann die Gefahr von Vermischungen reduziert werden.

Lebensmittelhersteller schätzen [12], daß Vermischungen dieser Art bei der Verarbeitung von Rohstoffen (Schüttgütern) wie z. B. Körnern, Mehlen, Schroten oder ähnlichem zwischen 1 bis 3% liegen und bei Ergreifen entsprechender Maßnahmen unter 1% gehalten werden können. Dies schließt Maßnahmen wie die getrennte Lagerung der Rohstoffe von anderen und eine unverwechselbare Kennzeichnung mit ein. Diese Einschätzung wird auch von Analysedaten eines Handelslaboratoriums [16] gestützt: Soja- und Maisverarbeitungsprodukte aus dem ökologischen Anbau wiesen GVO-Anteile von 0,1 bis 0,2% auf und waren auf Kontamination während Lagerung, Transport oder Verarbeitung zurückzuführen. Kontaminationen bei der Verarbeitung lassen sich weitestgehend ausschließen, wenn Lebensmittel auf getrennten Produktionslinien hergestellt werden. Aus der Stärkeindustrie ist das Beispiel zu nennen, wo Speisestärken in einem anderen Unternehmensbereich hergestellt werden als technische Stärken, wodurch Verschleppungen oder Verwechslungen ausgeschlossen werden.

In Anbetracht der zur Verfügung stehenden technischen und analytischen Möglichkeiten des Rohstofferzeugers und des Lebensmittelherstellers, Vermischungen mit GVO zu vermeiden bzw. zu erkennen, ist u. E. eine Bagatellgrenze in der Größenordnung von 1 % als realistisch anzusehen. Dieser Grenzwert verpflichtet den Hersteller zu großer Sorgfalt bei der Herstellung von konventionellen Erzeugnissen und gibt ihm gleichzeitig Rechtssicherheit. Mit Blick auf die Verbrauchererwartung gewährleistet diese Festlegung, daß sich die Produkte in dieser Hinsicht sehr deutlich von GVO-haltigen Produkten unterscheiden. Hinsichtlich der grundsätzlichen Rechtfertigung einer Bagatellgrenze wird davon ausgegangen, daß GVO-haltige Lebensmittel kein gesundheitliches Gefahrenpotential für den Menschen beinhalten, da sie einem Genehmigungsverfahren unterworfen sind.

Die vorgeschlagene Bagatellgrenze darf sich u. E. nicht nur auf das inverkehrgebrachte Endprodukt beziehen, sondern auf jedes verwendete Vorprodukt bzw. auf jede Zutat. Andernfalls wäre es denkbar, daß von GVO stammende Zutaten verwendet werden, die aufgrund der niedrigen Einsatzmenge im Endprodukt die Bagatellgrenze unterschreiten. Dies widerspräche dem Gedanken der unbeabsichtigten bzw. unvermeidbaren Einbringung, für die die Bagatellgrenze steht, sowie den Etikettierungsvorschriften der „Novel Foods"-Verordnung für GVO in Lebensmitteln. Die „Novel Foods"-Verordnung stellt dem Lebensmittelproduzenten frei, Erzeugnisse mit einem besonderen Hinweis darauf zu versehen, daß keine GVO bei der Herstellung verwendet wurden. Für eine derartige Kennzeichnung wurde der Begriff „ohne Gentechnik" festgelegt. Eine derartige Hervorhebung setzt u. E. im Sinne der Verbrauchererwartung den lückenlosen Nachweis voraus, daß an keiner Stelle im Produktionsprozeß (von der Rohstofferzeugung bis zum fertigen Endprodukt) GVO oder daraus hergestellte oder damit behandelte Produkte eingesetzt werden. Eine Bagatellgrenze ist hierfür nicht ausreichend.

Zwischenzeitlich wurde die Ausführung einer solchen Kennzeichnung durch die Erste Verordnung zur Änderung der Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung vom 13. Oktober 1998 geregelt. Unter den Voraussetzungen des § 4 der Verordnung können Lebensmittel mit der Angabe „ohne Gentechnik" versehen werden. Auch für diese Lebensmittel wird in der Verordnung eine nicht näher definierte Bagatellgrenze für unbeabsichtigt und in unvermeidbaren Spuren ins Lebensmittel gelangte GVO-Bestandteile eingeräumt. U. E. sollte diese Grenze weit niedriger gezogen werden als für konventionelle Lebensmittel. Aus der Schweiz bekannt gewordene Vorschläge belaufen sich auf 0,1 [6] bzw. 0,2 % [8]. Analysedaten eines Handelslaboratoriums stützen diesen Bereich [16].

Literatur

1. 62. Leitsätze fur Speisefette und Speiseöle, BAnz. Nr. 140a
2. Verordnung EWG Nr. 2731/75 des Rates vom 29. Oktober 1975 über die Standardqualitäten für Weichweizen, Roggen, Gerste, Mais und Hartweizen
3. Richtlinie 95/31/EG der Komission zur Festlegung spezifischer Reinheitskriterien für Süßungsmittel, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen, vom 5. Juli 1995
4. Personliche Mitteilung aus der Lebensmittelindustrie, Baby Food-Sektor, 1998
5. Persönliche Mitteilung N. Pahne, Verband der Reformwarenhersteller, Bad Homburg, 1998
6. Persönliche Mitteilung Dr. Herrmann, Kantonales Laboratorium Basel-Stadt, 1998
7. ILSI Europe hosts Workshop on Detection Methods for Novel Foods Derived from Genetically Modified Organisms (GMOs), ILSI EUROPE Newsletter, Number 32, S. 2, 1998
8. Stellungnahme des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit, Bern, zur Deklaration von GVO-Erzeugnissen vom 24. September 1998
9. Positionspapier der Lebensmittelchemischen Gesellschaft zur Analytik gentechnisch modifizierter Lebensmittel. Lebensmittelchemie 1997; 51: 110–111
10. Positionspapier der Lebensmittelchemischen Gesellschaft zur Kennzeichnung gentechnisch modifizierter Lebensmittel. Lebensmittelchemie 1009; 52: 26
11. Draft Opinion on scientific aspects relating to the labelling of genetically modified foods and their derived products and in particular to the interpretation of the term „equivalence" as used in the regualtion (EC) 258/97 (European Commission 1997) concerning novel foods and novel food ingredients and to genetically modified soya and maize (Submitted by the SCF Novel Food Working Group, 12 September 1997)
12. Persönliche Mitteilungen aus der Lebensmittelindustrie, 1998
13. Feldmann SD et al. (1998) **Begleituntersuchungen des Landes Niedersachsen zur Freisetzung transgener, herbizidresistenter Rapspflanzen.** Bundesgesundhbl 41: 536–542
14. NN (1998) **Gentechnikfrei mit Zertifikat.** ZFL 1998; 49 (11): 52
15. Personliche Mitteilung Dr. Willmund, Gene-Scan GmbH, Freiburg, 1998. Bei 150 Mais- und Sojaproben lag die Mehrzahl der Kontaminationen um 1 bis 2% GMO-Anteile, bei 3 Proben um 5%
16. Persönliche Mitteilung Dr. Willmund, Gene-Scan GmbH, Freiburg, 1998

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 599–600 © Springer-Verlag 1999

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Einleitung

Pentachlorphenol (PCP) zählt wegen seiner Toxizität, seiner Dioxin-Verunreinigungen und seiner weiten Verbreitung zu den bedeutenden Umweltchemikalien. In den letzten Jahren ist die Grundbelastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zwar rückläufig [1], scheint sich aber seit 1992/93 auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren [1].

Referenzwerte gestatten die Beurteilung einer individuellen Belastung im Vergleich zur ubiquitär vorhandenen Grundbelastung. Die letzte Referenzwertstudie für Konzentrationen an Pentachlorphenol in Serum und Urin wurde, mit Daten aus den Jahren 1991/92, 1995 publiziert [2] und von der Kommission „Human-Biomonitoring" übernommen [3]. Die hier vorgestellten Referenzwerte aus den Jahren 1995/96 tragen der sinkenden Pentachlorphenol-Belastung der Bevölkerung Deutschlands Rechnung [4]; zeitlich wiederum aktualisierte Referenzwerte sind aus dem Umwelt-Survey 1997/98 zu erwarten.

Material und Methoden

Kollektive

Serum (n=251) bzw. Urin (n=255, Spontanurin) wurde von gesunden Teilnehmern, davon 60% Frauen, einer umwelttoxikologischen Studie [5] im Landkreis Pinneberg des Landes Schleswig-Holstein zur Verfügung gestellt. In dieser Studie wurden umweltmedizinische Daten nicht PCP-belasteter Personen erhoben. Das mittlere Alter der Probanden betrug 55 (41 bis 65) Jahre, das mittlere Körpergewicht 73 (41 bis 133) kg. Die klinisch chemischen Parameter: Differentialblutbild, Hämoglobin, Eisen, GOT, GPT, γ-GT sowie der Urinstatus wiesen keine Auffälligkeiten auf. Zum Vergleich wurden Serumproben (n=242), untersucht bei den Laborärzten Dres. Wöhrmann et al. (Plön) bzw. Urinproben (n=807), untersucht bei den Laborärzten Dres. Schiwara et al. (Bremen), herangezogen, die (anlaßbezogen) in den Jahren 1995/96 erhalten und analysiert worden waren.

Analytik

Die Messung der Konzentrationen an PCP in Serum und Urin erfolgte mit Hilfe der Kapillargaschromatographie und Elektroneneinfangdetektor (ECD). Dies entsprach der letzten Referenzwertstudie [2]. Die Nachweisgrenze betrug 1 µg/l sowohl für Serum als auch für Urin.

Ergebnisse und Diskussion

Die PCP-Konzentrationen im Serum der Teilnehmer dieser Referenzwertstudie wiesen weder eine Normalverteilung noch eine logarithmisch-normale Verteilung auf. Sie unterschieden sich nicht signifikant von den in einem Routinelabor (Dres. Wöhrmann et al., Plön) im selben Zeitraum gemessenen Werten (n=242; Mann-Whitney-Test; $\text{Median}_{\text{Referenz.-Koll.}}$=4,1 µg/l, $\text{Median}_{\text{Routine-Koll.}}$=4,2 µg/l). Das 95. Perzentil des Referenzwert-Kollektivs betrug 12,1 µg/l, der 95%-Vertrauensbereich 10,0 bis 13,9 µg/l. Als Referenzwert, d.h. sinnvoll innerhalb des 95%-Vertrauensbereichs des 95. Perzentils gerundeter Wert [6], legt die Kommission somit für PCP im Serum 12 µg/l fest (Tabelle 1). Dieser Referenzwert bestätigt die Ergebnisse von Dettenkofer et al. [7], die nach Messung des PCP-Gehalts im Vollblut (n>100) von einem Referenzwert für Blut bzw. Serum von weniger als 15 µg/l ausgehen. Für den gleichen Zeitraum 1995/96 ergaben sich für Probandenkollektive der Umweltprobenbank für Human-Organproben [1] aus den Einzugsbereichen von Halle, Magdeburg, Greifswald und Münster vergleichbare Resultate. So lag

Tabelle 1
Aktualisierte Referenzwerte

Untersuchungsmaterial	Referenzwert
Serum/Plasma	12 µg/l
Morgenurin	8 µg/l
Morgenurin/Kreatinin	6 µg/g Krea

in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren (Mittelwert: 24,3 Jahre) für 1240 Probanden beiderlei Geschlechts die PCP-Konzentration in Blutplasma im Median 3,2 µg/l bei einem 95. Perzentil von 14,9 µg/l.

Auch die Konzentrationen im Urin des Referenzwertkollektivs waren weder durch eine Normalverteilung noch eine logarithmisch-normale Verteilung beschreibbar. Diese Urinproben, die von den Probanden stammten, die auch Serum zur Verfügung gestellt hatten, wurden spontan abgegeben. Für PCP im Spontanurin wurden als Referenzwert 4 µg/l und für PCP im Spontanurin in Bezug auf die Kreatinin-Ausscheidung 4 µg/g Krea errechnet. Für die Berechnung des Quotienten PCP/g Krea. wurden dabei nur Urinproben berücksichtigt, deren Kreatinin-Konzentration mindestens 0,4 g/l betrug. In guter Übereinstimmung mit diesen Referenzwerten für den PCP-Gehalt in Spontanurin ergab sich für Urinproben des 24-Stunden-Sammelurins der Probandenkollektive der Umweltprobenbank 1995/96 ein 95. Perzentil von 3,5 µg/l bzw. 3,2 µg/g Krea. Die Gehalte an PCP im Urin von Kindern liegen nur geringfügig über diesen Werten, Bartels et al. [8] erhielten für den PCP-Gehalt im 24-Stunden-Urin eines Kollektivs neun- bis zwölfjähriger Kinder (n=330) Konzentrationen, die im Median 1,5 µ/l und als 95. Perzentil 4,4 µg/l betrugen.

Referenzwerte für Spontanurin bzw. 24-Stunden-Sammelurin sind jedoch nur bedingt mit den bisherigen, auf Morgenurin basierenden, Referenzwerten [2, 9] vergleichbar, da angenommen werden muß, daß zumindest in Spontanurin in der Regel niedrigere PCP-Konzentrationen gemessen werden als in Morgenurin. Diese Hypothese wird durch einen Vergleich mit Morgenurinproben aus den Jahren 1995/96 (n=807) erhärtet, die Anlaß-bezogen analysiert worden waren (Labor Dres. Schiwara et al., Bremen). Der Mann-Whitney Test ergab für die Morgenurinproben der Jahre 1995/96 signifikant höhere Werte als für die Spontanurinproben des Referenzwert-Kollektivs (z=7,74; P<0,001).

Als Referenzwert für PCP im Morgenurin (Kollektiv der Proben aus dem Labor Dres. Schiwara et al.) werden von der Kommission 8 µg/l festgelegt; geht man von einem numerisch etwa 20% niedrigeren Wert für den Gehalt an PCP im Urin bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung aus [2, 9], so ergeben sich entsprechend 6 µg/g Krea. (Tabelle 1). Diese Angabe wird durch die Ergebnisse von Hardt et al. [10] aus dem Jahr 1997 bestätigt, der kürzlich ein 95. Perzentil für PCP im Urin, bezogen auf den Kreatinin-Gehalt, von 5,9 µg/g Krea berichtete.

Die Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin, erhoben in den Jahren 1995/96, liegen deutlich niedriger als die zuvor publizierten Daten [2, 9]. Sie zeigen die zurückgehende Exposition mit Pentachlorphenol an, eine Tendenz, die auch anhand der bisher veröffentlichten Ergebnisse der Umwelt-Surveys erkennbar wird [11].

Es sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, daß Referenzwerten keine gesundheitliche Bedeutung zukommt, sondern daß sie die zum Untersuchungszeitpunkt vorliegende obere Grenze der ubiquitären Grundbelastung des untersuchten Kollektivs beschreiben. Zur Bewertung einer potentiellen Gesundheitsgefährdung sollten ausschließlich die Human-Biomonitoring-Werte herangezogen werden.

Danksagung. Den Laborärzten Dres. Schiwara et al. (Bremen) und Dres. Wöhrmann et al. (Plön) danken wir dafür, daß wir die in ihren Laboratorien gemessenen PCP-Werte der Jahre 1995/96 zum Vergleich heranziehen durften. Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. Kappos (Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales der Freien und Hansestadt Hamburg) danken wir für die Berechnungen der Konfidenzintervalle mit Hilfe des REFVAL-Programms.

Literatur

1. Kemper FH, Eckard R, Günsel A, Oganowski M, Afhüppe D (1998) **Betrieb einer Umweltprobenbank für Humanproben und Datenbank Münster 1997.** Bericht im Auftrag des Umweltbundesamtes
2. Butte W, Heinzow B (1995) **Referenzwerte der Konzentration an Pentachlorphenol in Serum und Urin.** Klin Lab 41: 31–35
3. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (1997) **Stoffmonographie Pentachlorphenol – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM).** Bundesgesundhbl 40: 212–222
4. Butte W, Heinzow B (1998) **Referenzwerte der Konzentration an Pentachlorphenol in Serum und Urin.** Poster auf der 2. Jahrestagung der ISEM, Gießen (28.–30.8.98) Umweltmed Forsch Prax 3: 237–238
5. Landesamt für Natur und Umwelt (1997) **Umwelttoxikologische Studie im Kreis Pinneberg 1995/96.** Eigenverlag, Flintbek 1997
6. Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (1996) **Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin.** Bundesgesundbl 39: 221–224
7. Dettenkofer M, Lacour M, Gabrio T, Daschner F, Schwenk M (1998) **Interne Belastung mit Pentachlorphenol: Referenzwerte für Vollblut basierend auf einem Kollektiv unbelasteter Erwachsener.** Vortrag auf dem 6. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHU), Tübingen, Zentralbl Hyg Umweltmed 201: 54–55
8. Bartels P, Ebeling E, Krämer B, Kruse H, Osius, N, Vowinkel K, Wassermann O, Witten J, Zorn C (1999) **Bestimmung von Chlorphenolen im Urin von Kindern.** Fresenius J Anal Chem (im Druck)
9. Butte W, Angst M, Böhmer W, Eilers J, Goebel A (1987) **Referenzwerte der Konzentration an Pentachlorphenol in Blutserum und Urin.** Ärztl Labor 33: 67–74
10. Hardt J, Letzel S, Angerer J (1998) **Biomonitoring von Pyrethroiden, Organophosphaten und anderen Bioziden in der Umwelt.** Vortrag auf der 2. Jahrestagung der ISEM, Gießen (28.–30.8.98) Umweltmed Forsch Prax 3: 199
11. Schulz Ch, et al. (1998) **Umwelt-Survey: PCP-Gehalte im Urin der westdeutschen Wohnbevölkerung. Zeitliche Entwicklung und Vergleich alte/neue Länder.** Poster auf der 2. Jahrestagung der ISEM, Gießen (28.–30.8.98) Umweltmed Forsch Prax 3: 238

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 601–603 © Springer-Verlag 1999

Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV hat auf seiner 72. Sitzung am 30.9/1.10.1998 und 73. Sitzung am 24./25.3.1999 in Karlsruhe beschlossen, folgende Stellungnahmen zu veröffentlichen:

Nahrungsergänzungsmittel

Definition und Abgrenzung zu anderen Lebensmitteln und Arzneimitteln

1. Nahrungsergänzungsmittel (NEM) sind – sofern sie nicht diätetischen Zwecken dienen – Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs. Herkömmliche Lebensmittel, auch in angereicherter Form, sind keine NEM.
2. NEM werden üblicherweise in lebensmitteluntypischer Form angeboten, z.B. als Kapseln, Tabletten, Granulat, Pulver, Trinkampullen und Tropfen.
3. NEM sollen der Ergänzung der üblichen Ernährung mit bestimmten Nährstoffen in konzentrierter Form dienen, nicht aber der Energieversorgung.
4. Sie sollen der Sicherung der Versorgung mit ernährungsphysiologisch notwendigen Stoffen dienen, wenn diese z.B. durch einseitige Ernährung nicht in ausreichender Menge zugeführt werden.
5. Art und Menge dieser Nährstoffe müssen in der empfohlenen Verzehrsmenge erwiesenermaßen gesundheitlich unbedenklich sein. Zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Spurenelementen wird auf die als Anlage beigefügte Veröffentlichung des BgVV verwiesen. Da eine wesentliche Erhöhung der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr keinen zusätzlichen ernährungsphysiologischen Nutzen bringt, sollte ein zweckentsprechender Vitaminzusatz in der empfohlenen Tagesverzehrsmenge die dreifache Menge der empfohlenen täglichen Vitaminzufuhr nicht überschreiten. Für den Fall, daß der Zusatz der Vitamine A und D auch zu Nahrungsergänzungsmitteln zugelassen wird, sollte die einfache Tagesempfehlung nicht überschritten werden. Zugrundegelegt sind hierbei die „Zufuhrempfehlungen bzw. Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr" der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für die Altersgruppe mit dem höchsten Bedarf (ausgenommen Säuglinge, Schwangere und Stillende).
6. Bei NEM wird erwartet, daß die Kennzeichnung Angaben zu Zweck und Art des Erzeugnisses enthält, z.B. durch die Bezeichnung „Nahrungsergänzung" und Aufführung der enthaltenen Nährstoffe, die der Ergänzung dienen sollen. Weiterhin ist eine konkrete Verzehrsempfehlung erforderlich. Analog den Bestimmungen der Nährwertkennzeichnungsverordnung sollte die prozentuale tägliche Bedarfsdeckung mit dem jeweiligen Nährstoff unter Hinweis auf die Bezugsquelle (z.B. DGE oder NKV) genannt werden.
   Bei NEM kann auf einzelne Nährstoffe hingewiesen werden, wenn mit der Tagesdosis ein ernährungsphysiologisch nennenswerter Beitrag geleistet wird. Die gezielte Beeinflussung von Körperfunktionen ist nicht Zweck von NEM, eine entsprechende Werbung ist daher nicht gerechtfertigt. Hinweise auf Unverzichtbarkeit von NEM sind ebenfalls nicht gerechtfertigt, weil bei Ernährung mit einer sachgemäß zusammengestellten Mischkost keine Supplementierung erforderlich ist.
7. Diätetische NEM müssen zusätzlich den Anforderungen der DiätV entsprechen.

Bilanzierte und ergänzende bilanzierte Diäten

Charakteristik und Abgrenzung zu anderen diätetischen Lebensmitteln

Die Eingruppierung derartiger Erzeugnisse hat bereits in der Vergangenheit und wiederholt im Rahmen der Beurteilung von Anträgen nach §§ 37 und 47a LMBG sowie von Anzeigen von diätetischen Lebensmitteln nach § 4a Diätverordnung in Abgrenzung zu Sportlernahrungen als diätetischen Lebensmitteln, Arzneimitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln immer wieder zu Un-

Anlage

Spurenelemente in Nahrungsergänzungsmitteln

Höchstzufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel pro Tag (BgVV)[1]	
Chrom (µg)	60
Eisen (mg)	5
Jod (µg)	100
Kupfer (mg)	1
Mangan (mg)	2
Molybdän (µg)	80
Selen (µg)	30
Zink (mg)	5

BgVV–Informationsblatt vom September 1998.
[1]Für Erwachsene (ausgenommen Schwangere und Stillende)

sicherheiten geführt, so daß nicht nur aus der Sicht des BgVV ein einheitliches Vorgehen bei der Beurteilung notwendig ist. Bei der Einordnung eines Erzeugnisses als ergänzende bilanzierte Diät sollte auch die Definition des Codex Alimentarius für Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke [1, 2] und die Einstufung des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses von Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke vom November 1996 [3] sowie der Vorschlag der Europäischen Vereinigung der Hersteller diätetischer Lebensmittel (IDACE [4]) mit berücksichtigt werden.

Nach allgemeiner Verkehrsauffassung werden Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) in chemisch-definierte Diäten und nährstoffdefinierte Formuladiäten eingeteilt [5]. Bilanzierte Diäten müssen definitionsgemäß durch eine definierte, standardisierte und kontrollierte Zusammensetzung einem besonderen Ernährungszweck dienen, indem sie dazu beitragen, im Rahmen eines Diätplanes unter ständiger ärztlicher Kontrolle eine physiologische Stoffwechselsituation aufrecht zu erhalten oder eine pathophysiologische Situation zu korrigieren. Sie ersetzen oder ergänzen konventionelle Lebensmittel in Fällen, in denen mit diesen eine adäquate Ernährung schwierig oder unmöglich ist. Sie werden üblicherweise in Pulverform oder als gebrauchsfertige Flüssignahrungen angeboten und als Trink- oder Sondennahrung enteral aufgenommen. In der Diätverordnung wird zwischen bedarfsdeckenden bilanzierten Diäten zur *ausschließlichen* Ernährung und *ergänzenden* bilanzierten Diäten bei bestimmten Krankheitszuständen, z.B. zur Behandlung von angeborenen Störungen des Aminosäurenstoffwechsels, unterschieden [5–7].

Nach der Definition des Codex Alimentarius, wie sie auch vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuß (SCF) übernommen wurde, stellen Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke ... eine Gruppe diätetischer „Lebensmittel dar, die für die diätetische Behandlung von Patienten besonders verarbeitet oder formuliert sind und nur unter medizinischer Aufsicht verwendet werden dürfen. Sie sind für die *ausschließliche* oder *teilweise* Ernährung von Patienten mit eingeschränkter oder gestörter Fähigkeit gedacht, gewöhnliche Lebensmittel oder bestimmte darin enthaltene Nährstoffe zu essen, zu verdauen, zu absorbieren oder zu verstoffwechseln oder die andere medizinisch bedingte Nährstoffbedürfnisse haben, deren diätetische Behandlung nicht durch eine Änderung der normalen Ernährung alleine, durch andere diätetische Lebensmittel oder eine Kombination von beiden erfolgen kann [1, 3]." Nach dem SCF werden *„ernährungsmäßig vollständige" (nutritionally complete)* und *„ernährungsmäßig unvollständige" (nutritionally incomplete)* Erzeugnisse unterschieden. Erstere sollen das gesamte Spektrum des Nährstoffbedarfs abdecken, um, falls notwendig, auch zur Langzeitanwendung geeignet zu sein, unabhängig davon, ob sie die einzige Nahrungsquelle des Patienten darstellen. Sie können auch gebraucht werden, um einen Teil des täglichen Nährstoffbedarfs abzudecken oder eine unzureichende Nahrung zu ergänzen. Dagegen zielen letztere darauf ab, die besonderen Ernährungsbedürfnisse verschiedener Gruppen von Patienten zu decken, nämlich Erzeugnisse, die die Folgen eines Enzymmangels kompensieren (wie Phenylketonurie oder Ahornsirupkrankheit) oder Erzeugnisse, die einen Nährstoffmangel ausgleichen oder den Patienten in die Lage versetzen sollen, sich bestimmten Situationen (z.B. Niereninsuffizienz) anzupassen. Sie sind nicht dazu bestimmt, den Bedarf an allen Nährstoffen zu decken (*nutritionally incomplete*).

Aufgrund dieser Eigenschaften sind für bilanzierte Diäten besondere Kennzeichnungsvorschriften erforderlich, da eine mißbräuchliche Anwendung mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein kann. Im Codex-Standard müssen alle Erzeugnisse den Hinweis „unter *medizinischer Kontrolle verwenden*" tragen (Abschnitt 4.4.1) sowie u.a. einen Hinweis, ob das Erzeugnis als alleinige Nahrungsquelle oder nicht bestimmt ist (Abschnitt 4.4.5). Auf dem Etikett sollte auch ein Hinweis erscheinen (Abschnitt 4.5.1): „Für *die diätetische Behandlung von* (...), wobei die Lücke mit den besonderen Krankheiten, Störungen oder medizinischen Zuständen, für die das Produkt gedacht und für die es nachweislich effektiv ist, auszufüllen ist". Sowohl der Codex Alimentarius als auch der SCF setzen für bilanzierte Diäten voraus, daß vom Hersteller in der Zweckbestimmung die besondere Eignung für eine Krankheit, Störung oder einen medizinischen Zustand angegeben werden muß. Dies gilt mit gewissen Einschränkungen auch für die vergleichbaren Bestimmungen in der Diätverordnung, wobei einschränkend nur die Aussagen in Verbindung mit § 3 Absatz 2 der DiätVo zulässig sind. Der Begriff *„ständige ärzt-*

liche Kontrolle" nach § 3 Abs. 2 Nr. 3a und b ist dabei enger als der Begriff „*medizinische Kontrolle*" im Sinne des § 21 Abs. 2 Nr. 2 Diät VO auszulegen.

Weitere Abgrenzung von anderen diätetischen Lebensmitteln (wie Lebensmitteln für intensive Muskelanstrengungen, vor allem für Sportler) und Nahrungsergänzungsmitteln

Sportlernahrungen können keine bilanzierten Diäten sein, auch wenn sie in homogener Form und aus Nährstoffen formuliert als Pulver oder Granulat oder trinkfertig angeboten werden. Auch kommt z.B. bei Aminosäurenpräparaten für Sportler keine Einstufung als ergänzende bilanzierte Diät in Betracht, da sie nicht der Nahrungsergänzung bei bestimmten Krankheitszuständen dienen. Vielmehr müssen Sportlernahrungen, wenn sie diätetische Lebensmittel sind, den besonderen Ernährungserfordernissen bestimmter Gruppen von Personen entsprechen, „*die sich in besonderen physiologischen Umständen befinden und deshalb einen besonderen Nutzen aus der kontrollierten Aufnahme bestimmter in der Nahrung enthaltener Stoffe ziehen können*".

Nach Auffassung des IDACE sind grundsätzlich alle diätetischen Lebensmittel, für die eine Einzelrichtlinie besteht oder noch erstellt werden soll, gegeneinander per definitionem auszuschließen [4]. Probleme in der Praxis entstehen meistens durch die noch fehlende Zulassung der zu ernährungsphysiologischen und diätetischen Zwecken notwendigen Zusatzstoffe. Hier besteht dringender Regelungs- und Harmonisierungsbedarf.

Literatur

1. **Codex Alimentarius (1994) Codex Standard for the Labelling of Claims for Foods for Special Medical Purposes (CODEX StAN 180–1991).** Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization, Volume 4, Rome
2. **Vitamins and Minerals in Foods for Special Medical Purposes.** Codex Alimentarius, Doc. CX/NFSDU 96/11
3. Scientific Committee for Food: Draft Opinion on Foods for Special Medical Purposes (CS/NUT/FSMP/2 rev.2), Brussels, November 1996
4. IDACE: Proposal for a Specific Directive on Foods for Special Medical Purposes (FSMPs) as Required by Annex 1 of the Parnuts Framework Directive (89/398/ EEC), April 1995
5. A**mtliche Begründung der Verordnung zur Änderung der Nährwertkennzeichnungsverordnung und der Diätverordnung.** Bundesrats-Drucksache 41/88, Bonn: Verlag H. Heger, (1988)
6. Drews H (1989) **Neue Vorschriften in der Diätverordnung.** Ernährungs-Umschau 36: 3–6
7. Großklaus R, Noble P (1990) **Regelungen für bilanzierte Diäten in der Diätverordnung.** Akt Ernähr 15: 9–16

Buchbesprechung

V. Knapp, M. Hansis
Die Wunde

2., kompl. überarb. u. erw. Aufl.; Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 229 S., 178 Abb., 11 Tab., (ISBN 3-13-603202-0/694), geb., DM 168,-

Die Vermittlung spezifischen Wissens um die biologischen Aspekte der normalen wie gestörten Wundheilung gelingt den Autoren der Neuauflage der „Wunde" gekonnt in knapper und übersichtlicher Form, was insbesondere zutrifft für den Beitrag aus dem zellmolekularbiologischen Forschungsbereich.

Die Ausführungen zur allgemeinen wie speziellen Wundbehandlung im Akutstadium sind praxisorientiert und beinhalten neuerdings auch technische Details zur Versorgung von Gesichts- und Handverletzungen sowie den lappenplastischen Gewebstransfer.

Für das Management der chronischen Wunde werden herkömmliche Methoden skizziert sowie der Einsatz moderner interaktiver Verbände vorgestellt und bewertet.

Diejenigen, die sich in Klinik und Praxis mit der Wundbehandlung zu beschäftigen haben, sollten den Erwerb der Neuauflage dieses Buches über die Wunde als Muß verstehen, zumal Inhalt, Aufmachung und Preis übereinstimmen.

L. Kinzl (Ulm)

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 604 © Springer-Verlag 1999

R.S. Roß · Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen

Neue europäische Konsensus-Empfehlungen zur antiviralen Therapie der Hepatitis C

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) hat Ende Februar 1999 auf einer Tagung in Paris neue Konsensus-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C erarbeitet [1]. Diese Richtlinien definieren zunächst den Kreis derjenigen Patienten, die einer antiviralen Behandlung zugeführt werden sollten. Hierzu zählen unter Beachtung der entsprechenden Kontraindikationen alle chronisch HCV-Infizierten mit mäßiger bis schwerer entzündlicher Infiltration der Leber und/oder Leberzirrhose sowie – nach der Meinung der meisten Experten – auch Patienten mit akuter HCV-Infektion, da sich durch die antivirale Therapie eine erhebliche Reduktion der Chronifizierungsrate erreichen lasse.

Bei zwar nachweisbarer viraler RNA, aber anhaltend negativen Aminotransferasewerten, sei eine antivirale Behandlung zunächst nicht zu empfehlen. Die Betroffenen müßten allerdings in Intervallen von vier bis sechs Monaten überwacht werden. Eine Therapie der HCV-Infektion könne unter Umständen auch bei HIV-Positiven angezeigt sein, sofern die antiretrovirale Medikation zu einer Stabilisierung der Gesamtsituation geführt habe. Einigkeit bestand auch darin, daß weder das Vorliegen einer Infektion mit dem HCV-Genotypen 1 noch eine ausgeprägte Virämie mit mehr als zwei Millionen Genomkopien/ml wegen des zu erwartenden schlechteren Ansprechens allein ausreichten, den betroffenen Patienten eine antivirale Behandlung zu verweigern.

Als Standardtherapie für zuvor unbehandelte chronisch HCV-Infizierte wird nunmehr die kombinierte Gabe von Interferon α und dem Guanosin-Analogon Ribavirin empfohlen, die sich in klinischen Studien bislang als vielversprechend erwiesen hat [2, 3]. Bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 sollen Interferon α und Ribavirin unabhängig von der Höhe der Virämie für sechs Monate verabreicht werden. Liegt eine Infektion mit dem HCV-Genotypen 1 vor, so richtet sich die Dauer der Kombinationsbehandlung nach der Zahl der Genomäquivalente: Bei weniger als zwei Millionen Kopien/ml ist die antivirale Medikation für sechs Monate, bei mehr als zwei Millionen für ein Jahr durchzuführen. Anders als noch die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Interferon-Monotherapie der chronischen HCV-Infektion [4] sehen die neuen europäischen Richtlinien keine Beendigung der Behandlung mehr vor, sollte nach drei Monaten noch immer HCV RNA nachweisbar sein. Auch für Patienten, die nach alleiniger Gabe von Interferon α einen „relapse" der HCV-Infektion entwickelten, wird eine sechsmonatige Kombinationsbehandlung propagiert. Dort, wo absolute oder relative Kontraindikationen für die Anwendung des Ribavirins bestehen (z.B. Niereninsuffizienz im Endstadium, Anämie, Hämoglobinopathien, schwere Herzerkrankungen, Schwangerschaft oder unkontrollierbarer Bluthochdruck), müsse auf eine hochdosierte Interferon-Monotherapie (> 3 Millionen Einheiten, dreimal wöchentlich) zurückgegriffen werden. In beiden Fällen sei die antivirale Behandlung dann abzubrechen, wenn nach drei Monaten unverändert virale RNA nachgewiesen werden könne.

Literatur

1. EASL Consensus Panel (1999) **EASL international consensus conference on hepatitis C. Consensus statement.** J Hepatol 30: 956–961
2. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998) **Randomised trial of interferon α-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus.** Lancet 352: 1426–1432
3. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnerborg A, Weiland O (1998) **Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C.** Lancet 351: 83–87
4. Hopf U, Niederau C, Kleber G, Fleig WE (1997) **Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.** Z Gastroenterol 35: 971–986

Dr. R. Stefan Roß
Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 7 • Juli 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte 606

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge 610

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI 612

Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Yersinia enterocolitica. Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit 613

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Bestimmung und Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren. Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG – 13. Mitteilung 622

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 606–609 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung

Merkblatt für Ärzte*

1 Wesen der Krankheit

Die Infektion wird durch das Protozoon *Toxoplasma gondii* hervorgerufen. Es ist bei warmblütigen Tieren weit verbreitet und auf den Menschen übertragbar. Klinisch ist zwischen der häufigen inapparenten Toxoplasma-Infektion und der relativ seltenen Erkrankung, der Toxoplasmose, zu unterscheiden.

Eine besondere Bedeutung besitzt die Infektion für Schwangere, da bei einer Erstinfektion während der Gravidität eine intrauterine Übertragung der Parasiten auf das ungeborene Kind möglich ist. Kommt es danach nicht zu einem Abort oder einer Totgeburt, so kann das Erscheinungsbild der pränatalen Toxoplasma-Infektion beim Neugeborenen von den seltenen schweren Schäden bis zu subklinischen und zunächst nur serologisch nachweisbaren Infektionen reichen. Bei klinisch inapparenten Infektionen können sich jedoch nach vielen Monaten oder Jahren Schäden einstellen, die besonders das Zentralnervensystem (psychomentale Retardierung) und die Augen (Retinochorioiditis, Erblindung) betreffen.

2 Erreger und Entwicklungszyklus

Der Erreger, der zu den Sporozoen (Apicomplexa) gehört, tritt beim Menschen in zwei Formen auf:

- Trophozoit (Tachyzoit):
  plumpes, gebogenes Gebilde von ca. 6 µm Länge, vorkommend vorwiegend in Zellen des retikuloendothelialen Systems.
- Zyste:
  rundes Dauerstadium, bis 300 µm Durchmesser, Hunderte bis Tausende von Einzelparasiten enthaltend, weitgehend reaktionslos im Gewebe vorkommend.

Der Erreger kann sich je nach Wirt sexuell und/oder asexuell vermehren. In allen warmblütigen Tieren und im Menschen erfolgt nach der oralen Aufnahme von Zysten oder Oozysten (s.u.) bzw. nach diaplazentarem Übergang von Trophozoiten eine asexuelle Vermehrung, deren Rate mit zunehmenden Abwehrreaktionen des Wirtes abnimmt. Im Gewebe, vorwiegend in der Muskulatur und im Gehirn, werden Zysten ausgebildet. In Katzen erfolgt nach oraler Erstinfektion zusätzlich eine sexuelle Vermehrung im Darm, in deren Folge über drei Wochen Oozysten mit dem Kot ausgeschieden werden. Diese Oozysten werden erst nach einer etwa dreitägigen Reifungsphase (Sporulation) infektiös und können im Erdboden oder Wasser länger als ein Jahr überleben.

3 Infektionsquellen und Übertragungswege

Zu unterscheiden ist zwischen der post- und der pränatalen Infektion.

Postnatale Infektion

Ein häufiger Übertragungsweg ist die Aufnahme von Toxoplasma-Zysten durch den Verzehr von rohem oder ungenügend erhitztem Fleisch oder Fleischprodukten, insbesondere vom Schwein oder Schaf, in denen Toxoplasma-Zysten vorkommen.

---

* Stand 1999 – Herausgegeben vom Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Das Merkblatt ist ausschließlich beim Deutschen Ärzte-Verlag, Dieselstr. 2, Postfach 40 02 65, 50859 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz) unter der Bestell-Nummer 60020 zu beziehen sowie auf den <A HREF=www.rki.de/GESUND/MBL/MBL.HTM target="_parent"> Internet-Seiten des RKI zu finden.

Eine wesentliche Bedeutung als Infektionsquellen besitzen auch Toxoplasma-Oozysten, die über den Katzenkot in Garten- oder Ackerboden gelangen. Bei entsprechenden Kontakten kann man sich durch eine Finger-Mund-Übertragung infizieren. Der direkte Kontakt mit Katzen ist ohne Bedeutung.

Pränatale Infektion

Infiziert sich eine Schwangere erstmalig mit dem Erreger, dann kann er auf das sich entwickelnde Kind übergehen. Je später die Infektion der Frau im Verlauf der Schwangerschaft stattfindet, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Infektion. Es wird geschätzt, daß es im ersten Drittel der Schwangerschaft in 4 bis 15% und im letzten Drittel in 60% der Fälle zu einer pränatalen Infektion kommt. Ist eine Infektion bereits vor einer Gravidität nachgewiesen worden, so ist bei dieser und jeder darauffolgenden Schwangerschaft das werdende Kind durch die Immunität einer immunkompetenten Mutter vor einer Infektion geschützt.

4 Infektionsverlauf

Bei der Schwangeren

Im allgemeinen verläuft die Toxoplasma-Infektion symptomlos. Die Infektion läßt sich dann nur serologisch nachweisen. Nur in seltenen Fällen führt sie zur Erkrankung, der Toxoplasmose. Dabei können Fieber, Müdigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen sowie gelegentliche Durchfälle auftreten. Die häufigste Form einer Organmanifestation ist die Lymphknoten-Toxoplasmose.

Beim pränatal infizierten Kind

Kommt es während einer Schwangerschaft zu der Erstinfektion mit Toxoplasmen, so hängen das fetale Infektionsrisiko und das klinische Bild von verschiedenen Faktoren, wie z.B. vom Zeitpunkt der Infektion (s.o), der Infektionsdosis, der Erregervirulenz sowie der immunologischen Kompetenz einschließlich der mütterlichen diaplazentaren Antikörperübertragung ab. Mit der Dauer der Schwangerschaft nimmt einerseits die Wahrscheinlichkeit der pränatalen Übertragung zu und andererseits die Schwere des Krankheitsbildes beim Feten ab.

Eine im ersten Drittel der Schwangerschaft eingetretene Infektion der Mutter kann auf den Embryo bzw. Fetus übergehen, dann u.U. das Kind schwer schädigen oder einen Abort bewirken. Eine Erstinfektion im zweiten oder dritten Drittel der Schwangerschaft kann sich beim Neugeborenen unterschiedlich manifestieren:

a) In etwa 1% der Fälle entsteht das Schadensbild der klassischen Trias: Retinochorioiditische Narben, Hydrozephalus, intrazerebrale Verkalkungen, postenzephalitische Schäden.
b) Bis zu 10% der Fälle: mehrdeutige Krankheitsbilder mit Zeichen der floriden Entzündung (Fieber, Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenitis, Retinochorioiditis, Anämie, Ikterus).
c) Bei etwa 90% der Fälle: symptomloser Verlauf, es können sich aber in den folgenden Monaten oder Jahren Symptome, am häufigsten Retinochorioiditis und mentale Retardierung, entwickeln.

5 Untersuchungen bei Frauen

Ziel der Untersuchungen ist es, ein mögliches Risiko oder das Bestehen einer Erstinfektion in der Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen. Dazu ist es vor allem notwendig festzustellen, ob eine Immunität besteht oder nicht. Frauen mit speziellen gynäkologischen Problemen, z.B. Aborte, Geburt geschädigter Kinder, Kinderwunsch, sollten untersucht werden, um spätere Schwierigkeiten der Interpretation von Untersuchungsergebnissen auf Toxoplasmose auszuschließen und um zu optimierten Voraussetzungen für eine spätere Schwangerschaft beizutragen.

Vor einer geplanten Schwangerschaft sollten folgende Frauen untersucht werden:

- mit Sterilität und Kinderwunsch
- mit belasteter Schwangerschafts- oder Geburtsanamnese
- ohne bekannten Immunstatus.

Während einer Schwangerschaft sollten folgende Frauen untersucht werden:

- ohne bekannten Immunstatus nach Sterilitätsbehandlung bzw. mit belasteter Schwangerschafts- oder Geburtsanamnese
- ohne Immunität nach Sterilitätsbehandlung bzw. mit belasteter Schwangerschafts- oder Geburtsanamnese
- unabhängig davon ist die Untersuchung bei schwangeren Frauen mit unbekanntem Immunstatus bzw. fehlender Immunität anzustreben.

Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien können Untersuchungen gegenwärtig nur bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose vorgenommen werden. Ein unbekannter Immunstatus für sich allein begründet keinen Verdacht.

Für die Untersuchungen wird die folgende Stufendiagnostik empfohlen, wobei die dazu vom Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, zugelassenen In-vitro-Diagnostika anzuwenden sind:

Toxoplasma-Antikörper-Suchtest (qualitativ)

Hierzu werden Teste sowohl auf spezifische Toxoplasma-Gesamt- als auch auf -IgG-Antikörper angewendet.

- Erbringt ein Test ein negatives Ergebnis, so liegt keine Infektion vor. Bei Schwangeren ohne Immunität (s.o.) sind wiederholte Teste möglichst im Abstand von acht, zumindest aber nicht größer als zwölf Wochen bis zum Ende der Schwangerschaft durchzuführen. Darüber hinaus sollte der Schwangeren empfohlen werden, Präventionsmaßnahmen (s. Punkt 9) zu beachten.
- Erbringt ein Test ein positives Ergebnis, so kann eine inaktive oder aktive Infektion vorliegen, und das Serum ist in der nächsten Stufe auf das Vorliegen spezifischer IgM-Antikörper zu untersuchen.

Toxoplasma-IgM-Antikörper-Test

- Erbringt ein Test ein negatives Ergebnis, so kann von einer inaktiven (latenten), für eine bestehende Schwan-

gerschaft nicht relevanten Toxoplasma-Infektion ausgegangen werden. Weitere Untersuchungen sind nicht erforderlich.

- Erbringt ein Test ein positives Ergebnis außerhalb einer Schwangerschaft, so sind bei erneuter Schwangerschaft keine weiteren Untersuchungen erforderlich.
- Ist ein Test innerhalb einer Schwangerschaft positiv, so deutet das nicht zwangsläufig auf eine aktive und für eine Schwangerschaft relevante Toxoplasma-Infektion hin. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine inaktive oder abklingende (rückläufige) Infektion mit persistierenden IgM-Antikörpern vor. Zur Abklärung ist dasselbe Serum in der nächsten Stufe zu untersuchen.

Toxoplasma-Abklärungsverfahren

Zur Charakterisierung der Serumprobe müssen grundsätzlich quantitative IgG- und IgM-Testmethoden eingesetzt werden, sofern sie nicht primär verwendet wurden. Die IgG- und IgM-Werte werden dann vom untersuchenden Labor wie in Tabelle 1 aufgeführt beurteilt.

Die Bestätigung einer schwangerschaftsrelevanten Toxoplasma-Infektion erfordert neben der Relation spezifischer IgG/IgM-Antikörper i.d.R. weitere ergänzende Untersuchungsverfahren sowie die Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters bei der Interpretation der Ergebnisse. Bei begründetem Verdacht auf eine schwangerschaftsrelevante Toxoplasma-Infektion soll so bald wie möglich eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Dabei sollten Zeitverzögerungen durch Verlaufskontrollen vermieden werden. Zur Abklärung unklarer Befunde kann eine Beratungsstelle [s. Bundesgeshbl. 40 (1997) 457] hinzugezogen werden. Zur Abklärung einer möglichen Infektion des ungeborenen Kindes können mit einem Beratungslabor die Indikation zu weiteren Untersuchungen (z.B. Fruchtwasser, PCR) sowie die Ergebnisbewertung diskutiert werden.

Jede Schwangere mit positivem Toxoplasma-IgM-Antikörperbefund soll zur Bestätigung bzw. Abklärung der serologischen Erstdiagnose nach frühestens zwei Wochen und möglichst nicht

Tabelle 1

Toxoplasma-IgG	Antikörper IgM	Ergebnisse sprechen i.d.R. für folgende Infektion
niedrig	niedrig	nicht relevante, inaktive Infektion
hoch	niedrig	abklingende Infektion
hoch	hoch	kürzliche Infektion
niedrig	hoch	akute Infektion

später als nach drei Wochen serologisch nachkontrolliert werden. Alle Serumproben mit positivem IgM-Ergebnis sollen vom durchführenden Labor mindestens 18 Monate tiefgefroren für eventuelle spätere Vergleichsuntersuchungen aufbewahrt werden. Interpretationen von Ergebnissen sind auch der Publikation der EU-Arbeitsgruppe „Konnatale Toxoplasmose" zu entnehmen [Bundesgesundhbl. [40 (1997) 507–508].

Zur Beurteilung und Dokumentation einer möglichen pränatalen Toxoplasma-Infektion ist zusätzlich in einem in klinischer pränataler Diagnostik erfahrenen Zentrum die Durchführung von Zusatzuntersuchungen zu empfehlen (z.B. Sonographie). Alle serologischen Toxoplasma-Befunde einschließlich evtl. notwendiger Zusatzuntersuchungen zur Abklärung auffälliger Befunde sind im Mutterpaß in geeigneter Weise zu dokumentieren und zu interpretieren.

Die Qualitätssicherung ist unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung der serologischen Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper. Es ist daher notwendig, daß alle Laboratorien, die Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper durchführen wollen, regelmäßig an Ringversuchen zur Qualitätssicherung (INSTAND) teilnehmen und ein Zertifikat über die erfolgreiche Teilnahme erwerben. Dieses ist dem Einsender von Untersuchungsmaterial auf Anforderung vorzulegen.

6 Untersuchungen beim Neugeborenen

Bei gesicherter, wahrscheinlicher oder möglicher Erstinfektion der Mutter während der Schwangerschaft sind die Neugeborenen auf eine pränatale Toxoplasma-Infektion zu untersuchen. Das gilt auch bei Kindern ohne klinischen Verdacht sowie bei Kindern mit Verdacht, aber ohne vorherige Untersuchung der Mutter während der Gravidität.

Neben der klinischen Untersuchung sollen Blutproben vom Neugeborenen bzw. Säugling bis zum zwölften Lebensmonat und bei der Erstuntersuchung auch von der Mutter unter Hinzuziehung von Beratungsstellen (s.o.) auf Toxoplasma-IgG-, -IgM- und -IgA-Antikörper untersucht werden. Es sollten Rückstellproben aufbewahrt werden. Direkte Methoden des Erregernachweises können weitere Informationen geben. Interpretationen von Ergebnissen sind auch der Publikation der EU-Arbeitsgruppe „Konnatale Toxoplasmose" (s.o.) zu entnehmen.

7 Untersuchungen beim Kleinkind

Liegen bei Verdacht keine auf eine pränatale Toxoplasma-Infektion hinweisenden Vorbefunde aus dem ersten Lebensjahr vor, so stützt sich die Diagnose auf den Befund der Untersuchung des Augenhintergrundes sowie auf Toxoplasma-IgG-Antikörpernachweise, letztere auch bei der Mutter.

8 Richtlinien für die Chemotherapie

a) Schwangere

- Chemotherapie bis zum Ende der 15. Schwangerschaftswoche: Spiramycin 3,0 g (=9 MIU) pro Tag oral in drei Teildosen
- Chemotherapie ab der 16. Schwangerschaftswoche: Unabhängig von einer

vorher durchgeführten Spiramycin-Behandlung ist folgendermaßen vorzugehen:

1. Sulfadiazin: 50 mg/kg/Tag bis 4,0 g oral, in vier Teildosen und

2. Pyrimethamin: 50 mg am ersten Tag, 25 mg an den Folgetagen, oral jeweils als Einmaldosis und

3. Folinsäure: 10 bis 15 mg/Tag, oral (Vorbeugung einer Hemmung der Hämatopoese).

Die Behandlung erfolgt über vier Wochen.

Ergeben die Untersuchungen der Schwangeren eine Bestätigung oder den begründeten Verdacht einer pränatalen Infektion des ungeborenen Kindes, so wird in den letzten Jahren die Chemotherapie bis zum Ende der Schwangerschaft angeraten. Dabei wechseln Behandlungszyklen der vierwöchigen Kombinationstherapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folinsäure sich mit einer vierwöchigen Spiramycin-Monotherapie ab. Wöchentlich sind Blutbildkontrollen zur Überwachung der Hämatopoese notwendig. Im Falle allergischer Reaktionen ist an Stelle von Sulfadiazin das Spiramycin zu geben.

b) Neugeborene und Säuglinge

Bei gesicherter, wahrscheinlicher oder möglicher pränataler Infektion ist unabhängig von einer vorangegangenen Chemotherapie bei der Schwangeren eine Behandlung vorzunehmen. Langzeiterfahrungen liegen bisher nicht vor. Es wird aber international folgende Vorgehensweise empfohlen:

- Zunächst wird über vier Wochen gegeben:

  1. Sulfadiazin: 50–100 mg/kg/Tag oral, in vier Teildosen und

  2. Pyrimethamin: 2 mg/kg am ersten Tag 1 mg/kg an den Folgetagen oral, jeweils als Einmaldosis und

  3. Folinsäure: 5 mg zweimal wöchentlich oral (zur Vorbeugung einer Hemmung der Hämatopoese)

  4. Kortikosteroide (bei ZNS- oder Augensymptomatik): 1–2 mg/kg/pro Tag oral, in zwei Teildosen nur bis zum Abklingen der Symptome geben.

Wegen der Fortführung einer Therapie (bis zu einem Jahr), ggf. unter Verwendung von Spiramycin, sollte insbesondere bei Auftreten hämatologischer Komplikationen eine Beratungsstelle (s.o) konsultiert werden.

Wöchentlich sind Blutbildkontrollen zur Überwachung der Hämatopoese notwendig.

9 Gesundheitliche Aufklärung

Zur Vorbeugung einer pränatalen Übertragung sollen sich alle Schwangeren, die noch nicht mit Toxoplasmen infiziert sind, d.h. bei negativem Suchtest, vor einer möglichen Infektion schützen. Schwangere sind auf folgende Präventionsmaßnahmen aufmerksam zu machen:

- Kein rohes oder nicht völlig durchgekochtes oder durchgebratenes Fleisch essen. Eine sichere Abtötung von Toxoplasma erfolgt bei einer Erhitzung auf mindestens 50°C über 20 Minuten. Bei höheren Temperaturen verkürzt sich die Zeit entsprechend. Bei der küchenmäßigen Zubereitung von Fleisch ist darauf zu achten, daß alle Teile auch im Kern genügend erhitzt werden, d.h. bis es seine rote Fleischfarbe verloren hat. Sicher sind auch alle gepökelten Rohdauerwaren, z.B. Rohschinken und Salami.
- Rohes Gemüse und Früchte vor dem Verzehr waschen.
- Die Hände nach dem Zubereiten von rohem Fleisch, nach Garten-, Feld- oder anderen Erdarbeiten, nach dem Besuch von Sandspielplätzen und vor dem Essen mit Seife und Bürste waschen.
- Wird eine Katze gehalten, so braucht sie nicht aus der Umgebung der Schwangeren entfernt zu werden. Das Tier ist nur mit Dosen- und/oder Trockenfutter zu ernähren. Die Kotkästen sind täglich durch andere Personen mit heißem Wasser zu reinigen.

10 Gesetzliche Bestimmungen

a) Meldepflicht nach dem Bundesseuchengesetz:
Jede angeborene Toxoplasmose (Erkrankung oder Todesfall) ist gem. § 3 Abs. 2 Ziff. 1 des Bundesseuchengesetzes i.d.F. vom 18. Dezember 1979 (BGBl. I, S. 2248) dem für die Wohnung zuständigen Gesundheitsamt zu melden.

b) Gem. § 202 Unfallversicherungs-Einordnungsgesetz (SGB VII) müssen Ärzte, sofern sie den begründeten Verdacht haben, daß bei einem Versicherten eine Berufskrankheit besteht, dies dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle unverzüglich anzeigen. Über den Inhalt der Anzeige ist der Versicherte zu unterrichten.

c) Aufgrund der Verordnung über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (Biostoff-Verordnung) ist *Toxoplasma gondii* der Risikogruppe 2 zuzuordnen. Die VO ist zum 1.4.1999 in Kraft getreten; deshalb soll hier auf die Vorschriften zu Schutzmaßnahmen (§ 10), Hygienemaßnahmen (§ 11), Anzeige- und Aufzeichnungspflichten (§ 13) und arbeitsmedizinischen Vorsorge (§ 15) besonders hingewiesen werden.

d) Mutterschutzgesetz
Nach dem Mutterschutzgesetz und der Verordnung über gefährliche Arbeitsstoffe i.d.F. vom 8. September 1975 darf der Arbeitgeber werdende oder stillende Mütter nicht beschäftigen bei Umgang mit Arbeitsstoffen, die ihrer Art nach erfahrungsgemäß Krankheitserreger übertragen können. Im Zusammenhang mit der Toxoplasmose gilt dies in erster Linie für die Arbeit mit lebenden Toxoplasmen im Labor.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 610–611 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts und Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge

Die Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft" des Robert Koch-Instituts publiziert diese aktualisierte Liste (Stand: 1999) von Kolleginnen und Kollegen, die zur Beratung in Einzelfällen bezüglich der Laboratoriumsdiagnostik sowie der Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge bereit sind. Der mitaufgeführten Institution ist jeweils zu entnehmen, in welchen Bereichen diese Kolleginnen und Kollegen über besondere Erfahrungen verfügen.

I. Bereich West

Prof. Dr. H. M. Seitz
Institut für Med. Parasitologie der Universität Bonn; Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn; Tel.: 0228/287-5673;
Fax: 0228/287-4330

Prof. Dr. med. V. Brade
Universitätsklinikum; Abt. f. Med. Mikrobiologie im Zentrum der Hygiene;
Paul-Ehrlich-Str. 40; 60596 Frankfurt/Main;
Tel.: 069/6301-6044, -5019;
Fax: 069/6301-5767

Dr. M. Beichert
Frauenklinik am Klinikum Mannheim;
Fakultät f. Klinische Medizin der Universität Heidelberg; Theodor-Kutzer-Ufer;
68167 Mannheim; Tel.: 0621/383-2288;
Fax: 0621/383-3814

Prof. Dr. F. C. Sitzmann
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
Universität des Saarlandes;
66424 Homburg/Saar;
Tel.: 06841/16-8300, -8301;
Fax: 06841/16-8310

II. Bereich Süd

Prof. Dr. G. Enders
Med.-Diagn. Gemeinschaftslabor;
Rosenbergstr. 85; 70193 Stuttgart;
Tel.: 0711/6357-0; Fax: 0711/6357-202

Prof. Dr. P. Kimmig
in Zusammenarbeit m. **Dr. H. Hlobil**
Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg; Medizinaluntersuchungsamt;
Wiederholdstr. 15; 70174 Stuttgart;
Tel.: 0711/1849-285; Fax: 0711/1849-242
Tel.: 07031/7993-0 Dr. Hlobil

Prof. Dr. R. Disko
Inst. f. Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU; Klinikum Rechts der Isar;
Ismaninger Str. 2; 81675 München;
Tel.: 089/4140-4130; Fax: 089/4140-4868

Prof. Dr. E. Petersen
Universitäts-Frauenklinik; Hugstetter Str. 55;
79106 Freiburg; Tel.. 0761/270-3002, -3033;
Fax: 0761/270-3060

Dr. H. Mittelviefhaus
Augenklinik der Universität; Killianstr. 5;
79106 Freiburg; Tel.: 0761/270-4021;
Fax: 0761/270-4045

Prof. Dr. K. Stehr
Prof. Dr. P. Guggenbichler
Dr. A. J. Weigel
Univ.-Klinik f. Kinder und Jugendliche;
Loschgestr. 15; 91054 Erlangen;
Tel.: 0931/85-3118, -3726; Fax: 0931/85-3113

III. Bereich Nord

Prof. Dr. H.-J. Hagedorn
Medizinaluntersuchungsstelle Herford;
Lübbertorwall 18; 32011 Herford;
Tel.: 05221/126-0; Fax. 05221/126-163

Prof. Dr. K. Friese
Frauen- und Poliklinik der Universität;
Doberaner Str. 142; 18055 Rostock;
Tel.: 0381/494-8100; Fax: 0381/494-8102

Prof. Dr. Groß
Abt. f. Bakteriologie; Universität Göttingen;
Kreuzbergring 57; 37075 Göttingen;
Tel.: 0551/395801; Fax: 0551/395865

IV. Bereich Ost

Dr. U. Liefke
Dr. D. Müller
Klinikum Chemnitz-Säuglingsklinik;
Flemmingstr. 4; 09009 Chemnitz;
Tel.: 0371/333222-61; Fax: 0371/333222-75

Dr. K. Janitschke
Robert Koch-Institut; Konsiliarlaboratorium
Toxoplasmose; Nordufer 20;
13353 Berlin; Tel.: 030/4547-2276, -2263;
Fax: 030/4547-2613

Prof. Dr. P. Hengst
Frauenklinik, Bereich Medizin (Charité);
Humboldt-Universität; 10908 Berlin;
Tel.: 030/2802-4041; Fax: 030/2802-2035

Priv.-Doz. Dr. H. Padelt
Klinikum Berlin-Buch; I. Kinderklinik;
Karower Chaussee 11; 13122 Berlin;
Tel.: 030/9401-4350; Fax: 030/9401-4115

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 612 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern

Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI

Die Kommission hat beschlossen, den „Punkt 8 Raumlufttechnische (RLT) Anlage" der Anlage zu Ziffer 4.3.4 „Anforderungen der Hygiene an die funktionelle und bauliche Gestaltung von Einheiten für Intensivmedizin" der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zu ändern.

Punkt 8 (neu) lautet:

8 Raumlufttechnische (RLT) Anlage

Sofern RLT-Anlagen erforderlich sind, sind sie nach DIN 1946 Teil 4 auszuführen. Andere als DIN 1946 Teil 4 ausgelegte RLT-Anlagen sind nicht zulässig.

Der übrige Text zu diesem Punkt wurde gestrichen.

Begründung für die Streichung:
Die Notwendigkeit von RLT-Anlagen ist unter klimaphysiologischen und infektionspräventiven Gesichtspunkten zu prüfen. In der Intensivtherapie sind infektionspräventive Gründe für eine RLT-Anlage u.a. vorwiegend dann gegeben, wenn Patienten aufgrund einer hochgradigen Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für aerogene Infektionen mit ubiquitär in der Luft vorkommenden Erregern besitzen. Die Bettenzimmer für die Betreuung dieser Patienten werden in der Regel der Raumklasse I zugeordnet.
Für Patienten der Gruppe A 2 (z.B. u.a. Langzeitbeatmete) besteht dieses aerogene Infektionsrisiko nicht, so daß, wenn aus klimaphysiologischen Gründen eine RLT-Anlage für notwendig erachtet wird, entgegen der bisherigen Empfehlung eine 2stufige Filterung der Zuluft ausreicht (Raumklasse II). Besonders vor dem Hintergrund der im Jahr 1998 erfolgten inkonsequenten Überarbeitung der DIN 1946 Teil 4 ist diese Aussage nicht länger vertretbar, um Planungen mit neuen innovativen RLT-Anlagenkonzepten, die u.a. zu deutlichen Kosteneinsparungen führen können, nicht zu behindern.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 613–621 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Yersinia enterocolitica

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern werden als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundhbl. 41, 2 (1998), 53). Frühere Beiträge befaßten sich mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, dem Parvovirus B19 und dem GB-Virus Typ C (Hepatitis-G-Virus) (Bundesgesundhbl. 41, 2 (1998) 78–90) und HTLV-I/-II, (Bundesgesundhbl. 41, (1998) 512).

1 Wissensstand über den Erreger

1.1 Erregereigenschaften

Das gramnegative Bakterium *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) ist im Blutspendewesen von besonderer Bedeutung. Der Erreger wurde wiederholt, wenn auch insgesamt sehr selten, als Ursache transfusionsassoziierter Septikämien mit überwiegend tödlichem Ausgang identifiziert. Fast ausschließlich gingen diese Ereignisse von Erythrozytenkonzentraten aus.

Die Spezies *Y. enterocolitica* gehört zusammen mit *Yersinia pestis* und *Yersinia pseudotuberculosis* und weiteren nicht pathogenen Yersinien zur Gattung Yersinia. Yersinien gehören zu den *Enterobacteriaceae*, einer großen Familie gramnegativer Bakterien.

Die lipidhaltige Doppelmembran, aus der die Zellwand gramnegativer Bakterien aufgebaut ist, spielt beim Ablauf der transfusionsassoziierten Infektionen mit diesen Erregern eine herausragende Rolle. Die in dem äußeren Membrananteil eingebetteten Lipopolysaccharide (LPS, Endotoxin) können, sofern sie in die Blutbahn freigesetzt werden, den Endotoxinschock auslösen. Andererseits ist die äußere Membran Ziel direkter Angriffe der Immunabwehr über Komplementsystem, Antikörper und Phagozyten, die eine Abtötung des Bakteriums ermöglichen.

Innerhalb der Spezies *Y. enterocolitica* werden die Stämme nach Serogruppen- bzw. Biotypenzugehörigkeit unterteilt. In Europa gelten die Serovare O:3, O:9 und O:5,27 in der Humanmedizin als bedeutsam, in Nordamerika die Serovare O:3, O:8, O:13, O:20 und O:21. Das Serovar O:3 konnte über längere Zeit nur in Europa nachgewiesen werden. Inzwischen wird es auch in Nordamerika gefunden, während O:8, der häufigste der nordamerikanischen Vertreter, in Europa bisher sehr selten nachgewiesen wurde. Der jeweiligen Serovarietät bzw. dem Biotypen werden auch Pathogenitätsmerkmale zugeordnet. So gilt das Serovar O:8 im allgemeinen als virulenter verglichen mit den Serovaren O:3 oder O:9, während Stämme des Biotyps IB nicht als humanpathogen gelten [1, 2].

Yersinien sind psychrophil, d.h. sie vermehren sich auch bei 0–4°C [3]. Diese Eigenschaft wird bei der sogenannten Kälteanreicherung zur selektiven Keimvermehrung in Stuhlproben ausgenutzt. Ebenso können sich Yersinien in kühlgelagerten Materialien, wie Lebensmitteln oder den hier im Mittelpunkt stehenden Erythrozytenkonzentraten, vermehren und, wenn lange genug aufbewahrt, darin hohe Keimzahlen erreichen (s.u.).

Viele Bakterien verfügen über spezifische Mechanismen zur Aufnahme von Eisen aus ihrer Umgebung. Die Fähigkeit der verschiedenen Serotypen von *Y. enterocolitica*, die für ihre Vermehrung notwendigen Eisenionen in unterschiedlicher Weise aufzunehmen, ist ausführlich untersucht worden [4]. Bei den im Plasma vorliegenden extrem niedrigen Konzentration von etwa 10^{-15} M freiem Eisen sind einige Yersinien in der Lage, ihren Bedarf von etwa 10^{-6} M

Eisen zu befriedigen. Die extrem niedrige Konzentration an freiem Eisen geht auf intra- und extraplasmatische Proteine wie Transferrin, Laktoferrin und Ferritin zurück, die eine hohe Affinität für (dreiwertige) Eisenionen aufweisen. Diese umfangreichen Vorkehrungen des Wirtsorganismus werden als eine Abwehrmaßnahme gegen in Gewebe und Blutbahn eindringende Erreger verstanden. Das von *Y. enterocolitica* dagegen aufgebotene System besteht in kompletter Ausfertigung aus zwei Komponenten, den Siderophoren und den Siderophorenrezeptoren. Die Siderophoren werden vom Bakterium in die Umgebung abgegeben und binden dort als komplexbildende Moleküle (< 1kD) die Eisenionen (Fe^{3+}) in Konkurrenz zu den eisenbindenden Proteinen des Wirtsorganismus. Der somit entstehende Eisen-Siderophorenkomplex wird mit Hilfe der Siderophorenrezeptoren, die auf der Oberfläche der Bakterien lokalisiert sind, in das Zellinnere eingeschleust [5].

Nicht alle *Y. enterocolitica*-Stämme besitzen beide Komponenten. Während beispielsweise Angehörige der Serovare O:8 und O:21 mit dem kompletten System ausgestattet sind, besitzen Angehörige der Serovare O:3, O:9, O:5,27, O:1,2,3 und O:20 nur die Rezeptoren. Bezüglich der natürlichen Infektion ist diese unterschiedliche Ausstattung in der bei Serovar O:3 gegenüber Serovar O:8 beschriebenen geringeren Virulenz, die im Mausmodell gemessen wurde (s.o.), wiederzuerkennen. Wurden die fehlenden Siderophoren der O:3-Stämme von außen durch Siderophoren anderer Mikroorganismen ersetzt, konnte ihre geringere Virulenz angehoben werden. Durch Zugabe von Desferrioxamin, einem von Streptomyceten gebildeten Siderophorin, ließ sich in infizierten Mäusen das Wachstum von Keimen des Serovar O:8 nur geringfügig (Faktor 10–100), die der Serovare O:3 hingegen um das 10^5fache steigern. Kongruent dazu liegen klinische Beobachtungen vor, nach denen bei Patienten unter Therapie mit Desferrioxamin, das zur Ausschwemmung von pathologisch erhöhtem Eisen eingesetzt wird, vermehrt schwer verlaufende Infektionen mit *Y. enterocolitica*, Serovar O:3, auftraten. Hämatochromatosen, chronische Niereninsuffizienz, hämolytische Anämien und auch häufige Transfusionen von erythrozytenhaltigen Konserven erhöhen das verfügbare Eisen im Plasma. Mit hämolytischen Anämien und wiederholten Transfusionen erhöht sich im Blut der Gehalt an Hämoglobin, das aus den zerfallenden Erythrozyten freigesetzt wird. Das aus dem Hämoglobin stammende Hämin kann von *Y. enterocolitica* ähnlich den Siderophoren durch eigene Rezeptoren aufgenommen werden; die nicht mit Siderophoren ausgestatteten Bakterien haben damit die ihnen fehlende Eisenquelle [4].

Neben den die Eisenaufnahme bestimmenden Faktoren wurden bei Yersinien weitere bedeutende Virulenzfaktoren beschrieben. Sie sind chromosomal- und plasmidkodiert. Die vom Plasmid kodierten Faktoren werden fast ausschließlich bei 37°C exprimiert. Dieses 70 kb große Plasmid kann bei der *In-vitro-Vermehrung* leicht verloren gehen, wenn sie bei Temperaturen über 30°C erfolgt. Daher muß bei *In-vitro-Experimenten* in den verwendeten Stämmen die Präsenz des Plasmids explizit nachgewiesen sein und andererseits die Ausgangstemperatur, bei der die Stämme unmittelbar vor dem Experiment gehalten wurden, als wichtige Bedingung des Experimentes beachtet werden. Die chromosomalen Virulenzfaktoren werden bei 37°C teils an-, teils abgeschaltet. Tabelle 1 enthält eine Aufstellung wichtiger Pathogenitätsfaktoren und ihre Temperaturabhängigkeit.

Die unterschiedliche Struktur der Lipopolysaccharide (LPS) in Abhängigkeit von der Temperatur wirkt sich in folgender Weise aus: Die rauhe, kurzkettige Form, die bei 37°C gebildet wird, bleibt in der Zellmembran integriert. Die glatte, langkettige Form, die bei ≤25°C gebildet wird, kann sich von der Membran ablösen und als freies Endotoxin wirksam werden. Dies ist mit eine Erklärung dafür, weshalb bei transienten Yersiniämien (bei der Körpertemperatur von 37°C) mit relativ niedrigen Keimzahlen die für eine gramnegative Sepsis typische Symptomatik fehlt. Vermehren sich hingegen die Keime in Erythrozytenkonzentraten bei den niedrigen Aufbewahrungstemperaturen von ca. 4°C, kommt es zu hohen Konzentrationen an freiem langkettigen LPS, das im Transfusionsempfänger schließlich das volle Bild eines akuten lebensbedrohenden Endotoxinschocks auslöst (Mündliche Mitteilung J. Heesemann).

Die vom Plasmid gesteuerten Faktoren verhelfen dem Bakterium bei 37°C dazu, die unspezifische Abwehr des befallenen Organismus zu überwinden. Das zeigt sich an verrringerter Komplement-Aktivierung über den „alternati-

Tabelle 1
Aufstellung wichtiger Pathogenitätsfaktoren von Y. enterocolitica und ihre Temperaturabhängigkeit (nach Bottone, 1997)

Lokalisation	Pathogenitätsfaktor	Exprimiert bei 37°C	Exprimiert bei ≤25°C
Chromosom	Struktur der Lipopolysaccharide (Kolonieform)	kurzkettig (rauh)	langkettig (glatt)
	Zelluläre Morphologie	pleomorph	kokkoid
	Adhärenz an phagozytierende Zellen	schwach	stark
	Anwesenheit von Geißeln (Motilität)	nein	ja
	Invasin (inv)	gering	stark
Plasmid	Spezifische Proteine der äußeren Membran	ja	nein
	Hydrophobizität der Zelloberflächen	ja	nein
	Kalziumabhängigkeit des Wachstums	ja	nein
	Resistenz gegen Serumbakterizidie*)	ja	nein
	Resistenz gegen Phagozytose	ja	nein
	Resistenz gegen intrazelluläre Abtötung	ja	nein

*) *Kann je nach Serotyp variieren (z.B. ist Serotyp O:3 bei ≤25°C serumresistenter als O:8)*

ven Weg" (erhöhte Serumresistenz), der Phagozytose-Resistenz und verminderter intrazellulärer Abtötung der Keime durch Makrophagen. Die erst durch die Infektion ausgelöste spezifische Immunabwehr kann die Elimination der Keime herbeiführen. Es wird spekuliert, daß *Y. enterocolitica*, in langlebige Zellen eingedrungen, über lange Zeit im Körper persistieren kann und so zur Ursache „unerklärlicher" Bakteriämien wird [6].

Die Vermehrung von *Yersinia enterocolitica* in Erythrozytenkonzentraten

Y. enterocolitica hatte in den regelrecht gelagerten Erythrozytenkonzentraten, die zu Septikämien führten, eine Keimzahl von 10^8–10^9/ml erreicht. Nach den heutigen Vorstellungen liegt der Keim in der Konserve aufgrund einer unerkannten Bakteriämie des Spenders zunächst im Bereich von 10–100 CFU (Colony Forming Units)/ml vor. Erst nach Ablauf von zwei bis drei Wochen beginnt die rasche Vermehrung des Keimes. Die diesem Geschehen zugrunde liegenden Vorgänge sind nicht vollständig geklärt. Es scheint jedoch, daß die besonderen Eigenschaften von *Y. enterocolitica*, und insbesondere die der Serovare O:3, O:9 u.ä., bei der Entwicklung hoher Keimzahlen in den kontaminierten Konserven zusammenwirken (Vergl. [7]). Wie die Abläufe bei der Herstellung und Lagerung der Erythrozytenkonzentrate dazu beisteuern, läßt sich in der nachfolgenden Weise darstellen, auch wenn nicht alle damit implizierten Prozesse belegt sind.

Am Anfang steht die klinisch nicht erkannte Bakteriämie. Sie ist deshalb kaum festzustellen, weil die Keimdichte sehr niedrig ist, das kurzkettige LPS wenig pathogen ist und nur in geringem Umfang aus der outer membrane freigesetzt wird. Die bei einer akuten Yersinien-Infektion erwartete Durchfallssymptomatik kann ausbleiben, unbeachtet Tage vor der Spende oder erst nach der Spende auftreten. In zwei Drittel der Yersinia-assoziierten Zwischenfälle ließ sich überhaupt keine abdominale Symptomatik ermitteln (Vgl. [8]). Der Ursprung der Keime kann auch außerhalb des Bauchraumes vermutet werden, etwa in intrazellulärer Form in den Geweben persistierend (Vgl. [6]).

Bei der Abkühlung der als Vollblutkonserve vorliegende Spende verliert *Y. enterocolitica* die plasmidkodierten Eigenschaften. Die neu aktivierten Eigenschaften, die chromosomal kodiert sind, ermöglichen dem Bakterium das Eindringen in phagozytierende Zellen. Extrazellulär verbleibende Keime können über Komplement-Aktivierung eliminiert werden, die intrazellulären Erreger überleben. Entscheidend ist, daß für die Abtötung bzw. Aufnahme in die Phagozyten hinreichend Zeit bleibt.

Bei der folgenden Komponententrennung werden die Erythrozyten in plasmaarmes Medium überführt und anschließend auf die Lagerungstemperatur von 4±2°C abgekühlt. Komplement, wenn noch in wirksamen Mengen vorhanden, ist jetzt kaum mehr aktivierbar. Nach ca. einer Woche beginnen die Leukozyten in größerem Umfang zu zerfallen und die noch lebensfähigen Yersinien freizugeben. Der gleichzeitige stetige Zerfall kleiner Mengen von Erythrozyten versorgt die Keime mit Eisen, das im Hämin in verwertbarer Form zur Verfügung steht. Gegen Ende der zweiten Lagerungswoche beginnt gewöhnlich die mikrobiologisch nachweisbare Vermehrung der Bakterien, die dann in der dritten Woche hohe Konzentrationen erreichen und große Mengen an LPS freisetzen können.

Aus *In-vitro-Versuchen* ging hervor, daß sich der Serotyp O:8 in experimentell inokulierten Erythrozytenkonzentraten unter diesen Bedingungen deutlich geringer vermehren kann als der Serotyp O:3. Dies bestätigt die anderweitig beobachtete ausgeprägte Serumresistenz von O:3 unter 25°C [9] und ist in Kongruenz mit dem hohen Anteil des O:3-Serotyps an transfusionsassoziierten Sepsisfällen.

1.2 Infektion und Infektionskrankheit

Das klinische Spektrum der durch die humanpathogenen *Y. enterocolitica* verusachten Infektionen umfaßt im wesentlichen

- Gastrointestinale Erkrankungen: Enterokolitis oder Pseudoappendizitis
- Septikämie: Bevorzugt in immungeschwächten und an Eisenüberladung leidenden Patienten, die mit Desferrioxamin behandelt werden oder transfusionsassoziiert (s. 3.3)
- Metastatische Ansiedlung mit Abszessbildung oder Organerkrankung in Haut, Lunge, Endocard usw. nach Septikämien
- Postinfektiöse Folgen (Sequelae) wie sie auch im Gefolge anderer bakterieller Infekte auftreten können, wie Arthritis, Myokarditis, Glomerulonephritis, Erythema nodosum (hier auf Träger des HLA-B27-Antigens beschränkt)

Bei der peroralen Infektion können sich die Keime im ileozökalen Bereich festsetzen und dort Ulzera verursachen, häufig begleitet von transienter Bakteriämie. Es kommt entweder zu spontaner Abheilung der Ulzera oder auch zu septikämischem Verlauf. Bei Kleinkindern kann sich die Yersinieninfektion zu einer schweren Enterokolitis entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann. Rektale Blutungen und Darmperforation können auftreten. Die Enterokolitis der älteren Kinder und der Erwachsenen äußert sich gewöhnlich mit Durchfall, Fieber und Leibschmerzen, mit Fokussierung auf den rechten unteren Quadranten des Abdomens unter Ausbildung einer pseudoappendizitischen Symptomatik, die durch eine Entzündung der lokalen Lymphknoten ausgelöst wird. Die Symptomatik kann jedoch auch nur angedeutet bis inapparent sein. Klinisch ist die Symptomatik beim Erwachsenen kaum von der Vielzahl anderer in Frage kommender „banaler" gastrointestinaler Infekte abzugrenzen. Bei dieser Symptomatik wird eine mikrobiologische Diagnostik selten eingeleitet.

Der Erreger kann nach Abklingen der Symptome noch weiter (zwei bis sechs Wochen) mit dem Stuhl ausgeschieden werden [10]. Diskutiert wird, ob der Keim darüber hinaus in den Geweben noch langwährend persistiert [6].

1.3 Epidemiologie

Y. enterocolitica ist weltweit verbreitet, jedoch unter Bevorzugung gemäßigter bis kühlerer Klimazonen. Innerhalb der Serotypen sind die Typen O:3 und O:9 in (Nord)Europa am weitesten verbreitet, in Nordamerika O:3 und O:8. Der zunächst nur in Europa aufgetretene Serotyp O:3 hat sich erst jüngst auf Nordamerika ausgebreitet. Der als besonders virulent angesehene Serotyp O:8 ist in Deutschland bislang noch nicht identifiziert worden, jedoch in den Niederlanden.

Pathogene *Y. enterocolitica*-Stämme werden in Gewässern und Tieren, hier v.a. im Hausschwein, gefunden. Infektionen gehen von Lebensmitteln aus wie Milch und Milchprodukten sowie von Schweinefleisch [1], bevorzugt von den Innereien. Bei Infektionen konnte i.d.R. nachgewiesen werden, daß die Speisen nicht genügend durcherhitzt waren. Bei Ausbruchgeschehen ist mit einem großen Anteil asymptomatisch Infizierter zu rechnen [11]. Über nosokomiale Ausbrüche mit Übertragungen von Patient zu Patient ist berichtet worden (siehe [4]). Bei den Lebensmitteln ist von besonderer Bedeutung, daß die Kühllagerung ähnlich wie bei Listerien einen unzureichenden Schutz gegen das Keimwachstum bietet. Mit den meisten Infektionen ist in den Wintermonaten zu rechnen.

1.4 Nachweismethoden und deren Aussagekraft

Yersinien werden aus Stuhl, Darmbiopsie- bzw. Operationsmaterial, aus Blut und gelegentlich aus Material lokaler Herde angezüchtet. Zur Verwendung kommen meist primär selektive Nährböden, wie sie auch zum Nachweis von anderen *Enterobacteriaceae* eingesetzt werden. Spezifischere Nährböden sind der CIN- und der VYE-Nährboden, die eine sehr hohe Wiederfindungsrate erlauben und gleichzeitig den Kolonien ein sehr charakteristisches Aussehen verleihen. Mit ihrem primärem Einsatz kann i.d.R. nur gerechnet werden, wenn das Labor entsprechende Hinweise auf eine Yersinien-Infektion erhält. Seit langem wird die Kälteanreicherung angewandt, die allerdings langwierig ist verglichen mit der Anzucht bei 37°C oder 25°C. Bei 0–4°C haben Yersinien einen erheblichen Wachstumsvorteil gegenüber vielen anderen Begleitkeimen, die sich bei diesen Temperaturen z.T. überhaupt nicht vermehren. Neben *Y. enterocolitica* werden bei der Kälteanreicherung häufig auch generell als harmlos geltende Yersinien wie *Y. fredericksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristeseii* u.a. oder andere psychrophile Bakterien vermehrt.

Die Serotypisierung erfolgt durch Agglutination der Isolate mit spezifischen Antisera. Antiköpernachweis-Verfahren werden v.a. bei epidemiologischen Untersuchungen (Ausbruchanalysen) und bei Verdacht auf postinfektiöse Erkrankungen wie Arthritis, Myokarditis herangezogen. Ihr Einsatz im Spenderscreening ist abgesehen von damit verbundenen Kosten von zweifelhaftem Wert. Einmalige serologische Untersuchungen sind derzeit zum Nachweis frischer Infektionen ungeeignet. Darüber hinaus steht die sehr seltene Übertragung von yersinienhaltigen Konserven in deutlichem Kontrast zu der angegebenen Häufigkeit positiver serologischer Reaktionen. Heesemann und Karch [10] berichteten, daß bei Einsatz sog. universeller, d.h. serotypunabhängiger Yersinia-Antigene bei Blutspendern bis zu 40% isoliert IgG-positiv und bis zu 9% IgA-positiv gefunden wurden. Bei einem Spender können ansteigende Antikörpertiter in der Zeit nach der Spende als Zeichen einer frisch erworbenen Infektion gewertet werden und als Hinweis auf eine bakteriämische Phase zum Zeitpunkt der Spende gesehen werden. Derartige Einschätzungen sind jedoch mit großer Umsicht zu tätigen, da die Erfahrungen mit yersinienbedingten Transfusionszwischenfällen sehr gering sind.

2 Blut und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Blutspenderkollektiven

Eine Erhebung zur Häufigkeit von Spendewilligen, die *Y. enterocolitica* mit dem Stuhl ausscheiden, ist nicht bekannt. Eine prospektive Studie zur Häufigkeit von Bakteriämien, ausgewiesen an bakteriologisch untersuchten, verfallenen Blutkonserven ist ebenfalls nicht bekannt. Dagegen berichten Heesemann und Karch [10] über die Häufigkeit von Spendern mit erhöhten Antikörpertitern gegenüber *Y. enterocolitica*. Wie bereits unter 1.4. ausgeführt, waren danach 40% isoliert IgG-positiv und bis zu 9% IgA-positiv. Eine finnische Studie [12], in der weniger spezifische Antigenpräparationen eingesetzt wurden, kam in der Gesamtbevölkerung auf eine Häufigkeit von bis zu 4% unter „unauffälligen" Personen (vorheriger Ausschluß von reaktiven Arthritiden u.ä.).

2.2 Spendertestung und Aussagekraft

Eine routinemäßige Testung der Spender bzw. dessen Spende auf Bakterien im allgemeinen und *Y. enterocolitica* im speziellen wird nicht durchgeführt, da keine praktikable Methodik zur Verfügung steht. Beim Spender asymptomatisch oder symptomarm verlaufende Bakteriämien können somit unerkannt bleiben. Antikörpernachweise erscheinen ebenfalls nicht praktikabel. Der Nachweis einer frischen Infektion ist auf den Anstieg von spezifischem IgG angewiesen (s. 1.4), eine konsekutive, mindestens zweimalige serologische Untersuchung im Zusammenhang mit einer Blutspende wäre notwendig.

Genom-Nachweisverfahren (Gensonden, Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren) sind derzeit nicht für einen derartigen Routineeinsatz geeignet. Von vereinzelt laufenden Untersuchungen unter Einsatz anderer Verfahren wird immer wieder berichtet.

2.3 Spenderbefragung

In einer Studie beim amerikanischen Roten Kreuz [13] wurde an ca. 11 000 Spendewilligen überprüft, ob sie in den vergangenen vier Wochen Durchfall allein oder begleitet von ungewöhnlich starken Abdominalschmerzen und Fieber hatten. Letzteres bejahten 0,6% der Spender, Durchfall allein gaben 4% an. Daraus wurde geschlossen, daß eine Be-

fragung ein relativ unspezifisches und auch ungenaues Mittel ist, um transfusionsassoziierte Übertragungen von *Y. enterocolitica* zu verhindern.

Von einem Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes wurde die Rückstellquote durch Durchfallanamnese an 335 794 Spendewilligen ausgewertet. Spender, die im Fragebogen Durchfallerkrankungen in den letzten vier Wochen angaben, wurden nach vorgegebenen Regeln ausführlich befragt und anschließend eine ärztliche Entscheidung getroffen. Dadurch wurden 221 Spendewillige von der Blutspende zurückgestellt, was einem Anteil von 0,066% entspricht. Eine solche Rückstellquote wurde als unkritisch für die Blutversorgung eingestuft.

Aus Kanada wurde von einem Versuch berichtet, zum Zeitpunkt der Spende noch unerkannte Bakteriämien aufzudecken, indem man die Spender aufforderte, sich zu melden, wenn bei ihnen innerhalb der ersten Woche nach der Spende Durchfall oder eine Infektion aufträte. Etwa 0,03% der Spender lösten eine Nachuntersuchung der Spende und ggf. Nachforschungen bei den Transfusionsempfängern aus. Weder waren Bakterien nachweisbar noch ließen sich Transfusionszwischenfälle eruieren [14]. Für Personen, die eine Eigenbluttransfusion vorbereiten, wird eine stringente Einhaltung der Kriterien, die für Fremdblutspenden gilt, empfohlen, um damit auch einer *Y. enterocolitica*-Übertragung vorzubeugen.

2.4 Spenderinformation und -beratung

Im Falle eines Transfusionszwischenfalles, der mit *Y. enterocolitica* in Zusammenhang gebracht wird, erfolgt gewöhnlich eine intensive Befragung des Spenders zur Aufklärung des epidemiologischen Zusammenhanges. Gegebenenfalls wird man ihn zu Nachuntersuchungen bitten, um in Stuhlproben nach dem Erreger zu suchen oder serologische oder andere Parameter für eine frisch erworbene Yersinien-Infektion zu überprüfen. Für den Spender selbst ist das Ereignis gewöhnlich ohne weitere Bedeutung, da bei ihm in den meisten Fällen nur eine passagere Bakteriämie mit diesem Keim vorgelegen haben dürfte. Gelegentlich könnten sich aus dem Befund Hinweise auf bis dato unerklärte Gelenksbeschwerden ergeben.

3 Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

In den USA sind den Gesundheitsbehörden von 1985 bis 1991 elf Fälle einer Yersiniensepsis im Zusammenhang mit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten berichtet worden, von 1991 bis 1996 zehn Fälle [8]. 50% der durch Erythrozytenkonzentrate ausgelösten Sepsisfälle gingen in den USA auf *Y. enterocolitica* zurück [15]. Eine 1997 in den USA durchgeführte Risikobewertung kam zu dem Ergebnis, daß yersinienassoziierte Transfusionszwischenfälle sich mit einer Häufigkeit von etwa 1:500 000 übertragener Erythrozytenkonzentrate ereignen dürften. Eine ähnliche Einschätzung (1:1 Million) aufgrund britischer Zahlen trafen Mitchell und Barr [16]. Für Zwischenfälle mit tödlichem Ausgang findet sich in der Literatur die Angabe 1:9 Millionen [17], gestützt auf Zahlen, die der Food and Drug Administration, USA, gemeldet wurden. Es ist allerdings nicht bekannt, wieviele der tödlich verlaufenden Transfusionszwischenfälle der FDA tatsächlich bekannt werden. Möglicherweise würde eine systematischer durchgeführte bakterielle Untersuchung minder schwer verlaufender Transfusionszwischenfälle ebenfalls ein genaueres Abbild der Situation vermitteln. Die Übertragung von Yersinien durch gepoolte Thrombozytenkonzentrate ist bisher zweimal berichtet worden [16, 18]. Bemerkenswert ist, daß in mehreren der berichteten Fälle die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten unauffällig verlaufen war und Erythrozytenkonzentrate aus der gleichen Spende tödlich verlaufende Yersiniensepsen ausgelöst hatten [19–21].

Für Deutschland liegen keine zusammenfassenden Zahlen über einen ähnlichen Zeitraum vor. Kasuistische Darstellungen von Zwischenfällen sind jedoch erschienen [22]; weiterhin liegt eine Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut vor. Auch bei autologen Spenden sind Yersinia-Sepsis-Fälle wiederholt berichtet worden [23, 24].

Auffallenderweise wurden bei den Transfusionszwischenfällen mit *Y. enterocolitica* weltweit nur Stämme identifiziert, die keine Siderophorenbildung aufweisen, nämlich die Serovare O:3, O:9, O:5,27 usw. (siehe dazu die Aufstellungen bei [4, 7, 21]). Der in den USA relativ weit verbreitete und allgemein als virulenter angesehene siderophorenbildende Serovar O:8 wurde auch dort bisher nicht bei Transfusionszwischenfällen beobachtet (siehe hierzu auch 1.1.).

Die bisherigen Kenntnisse sprechen dafür, daß durch *Y. enterocolitica* bedingte Transfusionszwischenfälle vor 1985 deutlich seltener gewesen sein müssen als in den Jahren danach. Auf der Suche nach relevanten Veränderungen, die Mitte der achtziger Jahre eingetreten waren und möglicherweise die erhöhte Zahl an Zwischenfällen erklären könnten, konzentrierten sich Gibb et al. [25] auf die Einführung der additiven Lösung zur Konservierung der Erythrozyten. In den USA erfolgte dies beispielsweise zwischen 1983 und 1985. Die additive Lösung ersetzt das zuvor verwendete Plasma bis zu 90%. Gibb et al. zeigten, daß bereits in Plasmakonzentrationen unter 25%, anders als in Vollplasma, komplementempfindliche *Y. enterocolitica* nicht mehr abgetötet werden. Es wäre zu überprüfen, ob im gleichen Zeitraum auch das Intervall zwischen der Spende und der Komponententrennung verkürzt worden ist. Damit wäre die vor dem Plasmaersatz verbleibende Zeit einer wirksamen Komplementeinwirkung vermindert.

Als dritte zu diskutierende Möglichkeit bringen Gibb et al. noch eine angestiegene Frequenz an *Y. enterocolitica*-Infektionen in der Gesamtbevölkerung während der achtziger Jahre ins Spiel. Dafür gibt es weltweit keine Hinweise. Interessanterweise wurden aus Belgien, wo sich die Isolate an *Y. enterocolitica* in der Gesamtbevölkerung von Mitte der achtziger Jahre bis 1996 um das Sechsfache verminderten [1], keine

auffallenden Veränderungen bei Transfusionszwischenfällen berichtet. In Neuseeland hingegen, wo zwischen 1991 und 1996 acht *Y. enterocolitica-assoziierte* Transfusionszwischenfälle (davon fünf mit tödlichem Ausgang) beobachtet worden waren, welches einer Häufigkeit von 1:65 000 entspricht, sind gesamtepidemiologische Überlegungen angestellt worden [21].

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren)

Die Transfusion einer mit Bakterien hochkontaminierten Blutkonserve ist immer lebensbedrohlich. Die Keime können eine Dichte von 10^9/ml erreichen. Noch gravierender wiegt der Gehalt an Endotoxin, das von den Keimen bei der Vermehrung freigesetzt wird. In transfundierten Erythrozytenkonzentraten wurden Konzentrationen von 600 ng/ml wiederholt gemessen. Endotoxin in der Menge von ≥ ng/kg Körpergewicht gilt bereits als ausreichend für die Auslösung einer fieberhaften Reaktion (siehe [26]). Wenige Milliliter einer Konserve können daher schon ausreichen, den Patienten in Lebensgefahr zu bringen. Dies entspricht auch den in Kasuistiken wiedergegebenem klinischen Ablauf.

Weder die spezifische Abwehr, die sich infolge einer vorausgegangenen Infektion mit *Y. enterocolitica* ausgebildet haben mag, noch die unspezifische Abwehr bieten einen Schutz gegen die Überschwemmung der Blutbahn mit Bakterien und Endotoxin. Man muß bei Exposition davon ausgehen, daß gegebenenfalls vorhandene spezifische Antikörper binnen kurzem aufgebraucht wären. Die Tage beanspruchende Boosterreaktion ist gegenüber dem akuten Ereignis ohne Belang. Bei geringeren Konzentrationen an Bakterien und Endotoxin mag die allgemeine Konstitution, einschließlich des Alters, bei der Ausprägung der Schocksymptome von Bedeutung sein. Untersuchungen dazu liegen nicht vor.

3.3 Schwere und Verlauf der Erkrankung

Bei den zehn in den USA für den Zeitraum 1991–1996 belegten *Y. enterocolitica*-Zwischenfällen starben fünf Patienten innerhalb von sechs Tagen nach der Transfusion. Die Transfusion einer Yersinien-belasteten Konserve löst die für einen Endotoxinschock typischen Symptome wie Kreislaufzusammenbruch, Fieber, Atemnot (ARDS) und disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) aus. Unter minder belasteten Konserven kann sich das klinische Bild zunächst nur auf Hypotonie und erhöhte Temperaturen beschränken. Ein tödlicher Ausgang, der trotz intensivmedizinischer Betreuung eintritt, beruht meist auf Multiorganversagen.

Wenn eine belastete Konserve unter Narkose transfundiert wird, können die ersten Zeichen der Endotoxinwirkung, ansteigende Temperatur und Blutdruckabfall, kaschiert sein oder nur sehr diskret auftreten.

3.4 Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten

Antibiotika helfen nicht gegen die akuten Auswirkungen der Yersiniensepsis. Die Patienten bedürfen des sofortigen intensivmedizinischen Einsatzes zur Bekämpfung des Endotoxinschocks. Jedoch muß durch eine zu diesem Zeitpunkt breit angelegte Antibiose – der Erreger ist gewöhnlich nicht bekannt – die Vermehrung der infundierten Erreger verhindert werden. Inwieweit hierbei zu berücksichtigen ist, daß aus den dann zerfallenden Erregern weiteres Endotoxin freigesetzt wird, ist in der Literatur noch nicht eingehend diskutiert worden (Vergl. [27]). Wie grundsätzlich bei jedem Transfusionszwischenfall sollte noch vor Beginn der Antibiotikaapplikation eine Blutkultur angelegt werden, um den noch unbekannten Erreger identifizieren zu können. Das läßt sich nicht immer verwirklichen, da der Patient bereits aus anderen Indikationen mit Antibiotika behandelt sein kann. Auch dann jedoch sollte die Anlage einer Blutkultur nicht unterbleiben, der Umstand der Antibiotikagabe unter Angabe des Präparates aber bei der Weitergabe des Untersuchungsmaterials vermerkt werden. Die Konservenbeutel bzw. seine Ausgänge sind aseptisch zu verschließen und umgehend der ausgebenden Transfusionszentrale zuzuleiten, da dort oder von dort aus die notwendigen Maßnahmen, einschließlich der mikrobiologischen Untersuchungen, veranlaßt werden müssen. Es ist sinnvoll, über die übliche mikrobiologische Diagnostik hinaus eine Keimzahlbestimmung sowie einen Pyrogennachweis vorzunehmen.

Unmittelbare prophylaktische Maßnahmen, die Auswirkungen einer möglicherweise kontaminierten Konserve abwehren könnten, sind nicht bekannt. Eine antibiotische Prophylaxe allein unter dieser Maßgabe ist nicht angezeigt, da sie, wie oben ausgeführt, gegen den Endotoxinschock unwirksam ist. In nicht wenigen Fällen dürften Transfusionen allerdings unter antibiotischer Behandlung erfolgen, die vom Grundleiden oder perioperativ bestimmt ist. Nach einer überstandenen Sepsis können sich metastatische Herde (s. 1.2) entwickeln. Dieser Gefahr muß ggf. durch eine angepaßte länger dauernde antibiotische Behandlung begegnet werden.

3.5 Übertragbarkeit

Nach einer überstandenen Yersiniensepsis dürfte von dem Patienten nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand keine Gefahr für seine nächste Umgebung ausgehen. Es ist nicht bekannt, inwieweit mit andauernder Ausscheidung im Gefolge zu rechnen ist, und ob eine solche eine gesundheitliche Gefahr für ihn oder seine Umgebung bedeuten könnte. Zu den Sequelae einer Infektion mit *Y. enterocolitica* wie z.B. Arthritis siehe unter 1.2.

3.6 Häufigkeit und Menge der Applikation von Blutprodukten

Eine Belastung mit *Y. enterocolitica* ist nur bei Erythrozytenkonzentraten und in weit geringerem Umfang bei Thrombozytenkonzentraten zu erwarten. Dabei macht es keinen Unterschied, ob es sich um Konserven aus Fremd- oder Eigenblutspenden handelt. Das Risiko, mit der Erythrozytenkonzentrate belastet sein dürften, kann unter Vorbehalt bei

1:500 000 angegeben werden (s. dazu die weiteren Ausführungen in 3.1). Bei gefrorenem Frischplasma oder Plasmaderivaten ist nicht mit einer massenweisen Übertragung von *Y. enterocolitica* zu rechnen.

4 Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

In der Regel ist von sehr geringen Keimkonzentrationen kurz nach der Spende auszugehen, auch wenn schließlich $>10^9$ Keime pro ml bei Transfusionszwischenfällen gefunden werden. Nach Modellversuchen mit inokulierten Erythrozytenkonzentraten reichen ein bis zehn Keime pro ml für den Start einer derartigen Vermehrung aus. Tatsächlich in einer Spende aufgetretene initiale Konzentrationen sind bisher jedoch noch nicht bestimmt worden. Für die Annahme einer sehr niedrigen initialen Keimkonzentration spricht auch die Beobachtung, daß in unmittelbar nach der Spende abgetrennten Schlauchabschnitten yersinienbelasteter Konserven (10^7–10^9 CFU/ml), die zu schwersten Zwischenfällen führten, keine Keime nachweisbar waren [28].

Praktikable Verfahren zur routinemäßigen Überprüfung jeder Spende, wie sie bei viralen Markern üblich sind, stehen nicht zur Verfügung. Die Sterilitätstestung in den Blutspendediensten arbeitet mit Stichproben und dient allein dem Erfordernis, zur Qualität der Konservenzubereitung und ggf. der der Spender Aussagen zu treffen. Sie eignet sich nicht dazu, belastete Konserven aussondern zu wollen. Die initial als sehr niedrig vermutete Konzentration der Keime dürfte häufig unter der Nachweisgrenze einer Sterilitätstestung bzw. einer NAT liegen. Demzufolge könnte ein Test erst nach Vermehrung der Keime (z.B. vor der Ausgabe des Präparates) erfolgreich eingesetzt werden. Ein solches Vorgehen würde jedoch die Ausgabe der benötigten Blutkonserve gegenwärtig in nicht hinnehmbarer Weise verzögern, da der Zeitbedarf für die kulturellen Techniken bzw. eine NAT zu hoch ist. Hinzu kommt, daß für solche Tests der Beutel geöffnet werden müßte, was mit Kontaminationsrisiken verbunden und unbedingt zu vermeiden ist. Schlauchabschnitte, die ein Volumen von 300 bis 500 µl aufweisen, eignen sich, wie oben ausgeführt, dazu nicht. Unabhängig von der klinischen Erfahrung ist bei den vermuteten niedrigen Konzentrationen von ein bis zehn Keimen pro ml allein schon aus statistischen Gründen mit erregerfreien Segmenten zu rechnen.

Für weniger aufwendige Verfahren anstelle der Erfassung einer Keimvermehrung wie z.B. die Verwendung von PCR auf *Yersinia enterocolitica* liegen Ergebnisse vor [29]; sie sind jedoch für den routinemäßigen Einsatz nicht geeignet. Andere direkte Bestimmungsverfahren wie Gramfärbung, Akridinorangefärbung, universelle Gensonden auf bakterielle rRNA werden als zu insensitiv bzw. wenig praktikabel eingeschätzt [21]. Indirekt ansetzende Verfahren (Surrogatteste) wie die Erfassung von pH-Wert-Veränderungen oder der verminderte Glukosegehalt der Konserve sind verschiedentlich vorgeschlagen worden. Sie wären unter vergleichsweise geringem zeitlichem und technischen Aufwand einsetzbar. Bei artifiziell inokulierten Thrombozytenkonzentraten zeigten Urin-dipsticks erniedrigte pH- und Glukosewerte an [30]. Unter den überprüften *Enterobacteriaceae* waren *Klebsiella pneumoniae* und *Serratia marcescens*, jedoch nicht *Yersinia enterocolitica*. Das Verfahren ist gegenwärtig bei klinisch eingesetzten Thrombozytenkonzentraten in der Erprobung. Über einen Versuch, das Verfahren auf Erythrozytenkonzentrate auszudehnen, wurde bisher nicht berichtet. Es wäre unmittelbar vor der vorgesehenen Transfusion sinnvollerweise einzusetzen. Die Öffnung des Beutels wäre dann sowieso notwendig, und es käme dabei die für die Transfusion maßgebende Keimkonzentration zum Tragen.

Aus der Literatur ist bekannt, daß selbst hochgradig kontaminierte Konserven äußerlich unauffällig waren. Lediglich in einem (tödlich verlaufenen) Fall wird von einem hämolytisch veränderten Plasma des Konservenrestes berichtet [28]. Daher kann man sich nicht auf die immer wieder berichteten Zeichen einer mikrobiologischen Besiedlung wie dunkle Verfärbung, Klumpenbildung, Hämolyse oder Verfärbung des (zellfreien) Überstandes stützen, um die Transfusion einer mit *Y. enterocolitica* kontaminierten Konserve vermeiden. Das Gebot, die Konserven vor der Transfusion auf die genannten Zeichen hin sorgfältig zu inspizieren, bleibt davon jedoch unberührt.

4.2 Möglichkeit der Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Als umfassende Maßnahme gegen ein bakterielles Wachstum in den Blutbeuteln ist vorgeschlagen worden, die Konserven mit Antibiotika zu versetzen [31]. Die Verteuerung der Konserven und die zu befürchtenden Nebenwirkungen wie Allergisierung bzw. das Vorliegen einer Allergie bei den Empfängern und eine Förderung der Resistenzentwicklung hielten von einer solchen Maßnahme ab.

Wie experimentell an den sehr selten mit *Y. enterocolitica* kontaminierten Thrombozytenkonzentraten gezeigt wurde, ist eine Abtötung dieser (und anderer) Erreger in Blutkomponenten grundsätzlich möglich. Durch Behandlung mit einem Psoralen (S-59) und anschließender UV-Bestrahlung (UVA, 320–400 nm) konnte *Y. enterocolitica* um den Faktor 10^6 reduziert werden [32]. Für die typischerweise betroffenen Erythrozytenkonzentrate liegen keine derartigen Experimente vor. Ohnehin müßte zunächst geklärt werden, ob eine solche Behandlung die Erythrozyten schädigt und toxikologisch unbedenklich ist. Weiterhin ist die Lichtdurchlässigkeit dieser Blutkomponenten in der gegenwärtig benutzten Beutelabfüllung unzureichend.

In vielfältigen experimentellen Studien wurde überprüft, ob *Y. enterocolitica* mittels Leukozytenfiltration zu entfernen sei. Generell ist (bei Unterschieden zwischen den Serotypen) eine wesentliche Reduktion bis hin zur Eliminierung der Bakterien beobachtet worden. Die überwiegende Mehrzahl dieser Untersuchungen leidet jedoch unter methodischen Mängeln (z.B. fehlender

Nachweis von Antikörpern gegen *Y. enterocolitica*, Nichtberücksichtigung eventuellen Verlustes von Virulenzplasmiden während der Anzucht im Labor, Vernachlässigung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Serotypen), so daß ihre Interpretation nur unter Vorbehalt möglich ist. Bei zusammenfassender Wertung aller experimenteller Daten kann jedoch festgestellt werden, daß es zu einer zeitabhängigen Verminderung der Zahl vermehrungsfähiger *Y. enterocolitica* durch die Aufbewahrung der (Vollblut-)Spende bei Raumtemperatur kommt (siehe hierzu auch 1.1. Erregereigenschaften). Diese Bewertung dieser Ergebnisse ging mit der Vorstellung einher, daß die Keime als fakultativ-intrazelluläre Bakterien vorwiegend in Phagozyten (Monozyten, Granulozyten) überleben oder mit ihnen auch nur assoziiert sind, so daß Leukozytendepletion zur Reduktion der Bakterien führt. Die Lagerung selbst läßt die bakteriziden Elemente des Plasmas zum Zuge kommen (s. unten und auch die ausführliche Darstellung bei [33]).

Festlegungen zur optimalen Lagerungszeit des Vollblutes vor der Leukozytenfiltration sind in der Literatur nicht zu finden. Buchholz et al. [9] hatten in ihren experimentellen Untersuchungen mit *Y. enterocolitica* O:3 durchweg mit einer Verweilzeit von sieben Stunden Raumtemperatur gearbeitet. Sie hatten damit unter Ausnahme der höchsten Erregerbelastung (132 CFU/ml) komplette Sterilität der Proben nach Leukozytenfiltration demonstrieren können.

Die Bedeutung des Komplementsystems für die Abtötung von *Y. enterocolitica* in der Vollblutspende bzw. in den Erythrozytenkonzentraten wurde von Gibb et al. [25] untersucht. Sie wiesen mit präzis definierten Stämmen nach, daß ab einer Plasmakonzentration unter 26% komplementempfindliche *Y. enterocolitica* nicht mehr zuverlässig vom Komplement abgetötet werden können. Aus ihren Ergebnissen folgerten sie, daß die durch die Komponententrennung bewirkte Plasmaverdünnung frühestens sechs Stunden nach Lagerung bei Raumtemperatur erfolgen dürfe, um alle extrazellulären Keime zu eliminieren. Aus den experimentellen Vorgaben von Buchholz et al. [9] und Gibb et al. [25] kann die Empfehlung abgeleitet werden, Spenden unfraktioniert für mindestens sechs Stunden bei Raumtemperatur zu lagern, bevor man sie in die Komponenten auftrennt.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Elimination/ Inaktivierung von Infektionserregern

Während *Yersinia enterocolitica* die Sicherheit von Blutkomponenten erheblich beeinträchtigen kann, spielen sie bei Plasmaderivaten keine Rolle. Typischerweise sind Erythrozytenkonzentrate betroffen, in Ausnahmen Thrombozytenkonzentrate; über Zwischenfälle mit gefrorenem Frischplasma (GFP) liegen keine Berichte vor. Elimination bzw. Inaktivierung von Bakterien bzw. der Yersinien in zellulären Blutzubereitungen sind noch keine praktizierten Verfahren. Möglicherweise ließen sich mit der Leukozytenfiltration, die u.a. zur Elimination intrazellulärer Viren sowie des Creutzfeldt-Jakob-Agens propagiert wird, auch ggf. vorhandene Yersinien entfernen. Offen bleibt, ob die optimal erscheinenden Bedingungen zur Abtrennung einiger Bakterienspezies und insbesondere der Yersinien mit anderen Anforderungen an die Aufbereitung der Vollblutspende vereinbar sind. Ob eine Leukozytendepletion tatsächlich eine reale Verbesserung darstellt, könnte erst nach einer langen Beobachtungszeit festgestellt werden. Die bisher beobachteten geringen Fallzahlen erlauben keine kurzfristige Bewertung.

Bewertung

Durch *Y. enterocolitica* bedingte Transfusionsreaktionen sind seltene Ereignisse. Die Gesamtzahl der durch *Y. enterocolitica* ausgelösten Transfusionsreaktionen wird mit 1:500 000 angegeben. Für tödlich verlaufende Zwischenfälle werden in der Literatur Häufigkeiten zwischen 1:1 Mio bis 1:10 Mio berichtet. Beim Umgang mit diesen Zahlen ist jedoch zu beachten, daß bislang die systematische Erfassung bakterieller Transfusionszwischenfälle vernachlässigt wurde. Aktuelle Studien, z.B. die derzeit in den USA laufende Bacony Studie der CDC oder die Hämovigilanzerhebungen der Agence Française du Sangue, sollen Daten hierzu erbringen. Von entscheidender Bedeutung ist es, bei Transfusionsreaktionen die Möglichkeit einer *Y. enterocolitica*-Infektion in Betracht zu ziehen, gegebenenfalls diagnostische Schritte einzuleiten und eine Meldung zu veranlassen.

Die Abwägung von denkbaren prophylaktischen Maßnahmen, die seit Ende der achtziger Jahre diskutiert werden, ist schwierig, da die Inzidenzen niedrig und die Basiszahlen zur Ausgangslage dürftig sind. Solche Voraussetzungen erschweren eine sachgerechte Kosten-Nutzen-Analyse, speziell für eine allein auf die Yersinien ausgerichtete Maßnahme.

Verschiedentlich wird vorgeschlagen, Spender auszuschließen, die in den vorausgegangenen vier Wochen fieberhafte Erkrankungen und/oder Durchfallerkrankungen hatten. Vorliegende Daten aus Deutschland sprechen dafür, daß die Rückstellrate von Spendern nicht wesentlich ansteigen würde. Aufgrund der spärlichen Datenlage ist zwar nicht zu belegen, daß eine solche Befragung zur Verminderung der Transfusionsreaktionen durch *Y. enterocolitica* führt. Es ist jedoch eine Reduktion von Kontaminationen durch *Y. enterocolitica* und andere bakterielle Erreger zu erwarten. Es wird daher empfohlen, eine Frage nach fieberhaften Erkrankungen und/oder Durchfallerkrankungen in die Spenderauswahlkriterien aufzunehmen.

Viele Gesichtspunkte sprechen für die Leukozytenfiltration, wenn sie nach ausreichender Vorinkubation der unfraktionierten Spende bei Raumtemperatur erfolgt. Inzwischen ist die Leukozytenfiltration in einigen Ländern Europas aus anderen Gründen eingeführt; in anderen Ländern, wie z.B. Deutschland, wird ihre Einführung in Betracht gezogen. Man sollte diese Entwicklung nutzen und versuchen, die Bedingungen, unter denen dieses Verfahren gehandhabt wird, so zu gestalten, daß dabei auch Yersinien entfernt werden können (d.h. eine Lagerung des Vollbluts für mindestens sechs Stunden bei Raumtemperatur vor Leukofiltration).

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 23.2.1998 und vom Arbeitskreis Blut am 3.5.1999 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziierter Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut: Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Wolfram Gerlich, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Bernd Jansen, Prof. Dr. Volker Kretschmer, Dr. Hans Lefèvre, PD Dr. Johannes Löwer, Dr. Thomas Montag-Lessing, PD Dr. Rainer Neumann, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dipl. Med. Uwe Schlenkrich, Dr. Edgar Werner, Dr. Hannelore Willkommen.

Literatur

1. Verhaegen J, Charlier J, Lemmens P, et al. (1998) **Surveillance of human Yersinia enterocolitica infections in Belgium: 1967–1996.** Clin Infect Dis 27:59–64
2. Heesemann J (1994) **Die Gattung Yersinia, Yersiniosen.** In: Brandis H, Eggers HJ, Köhler W, Pulverer G (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie (7. Aufl.). Gustav Fischer, Stuttgart
3. Bradley RM, Gander RM, Patel SK, Kaplan HS (1997) **Inhibitory effect of 0°C storage on the proliferation of Yersinia enterocolitica in donated blood.** Transf 37: 691–695
4. Bottone EJ (1997) **Yersinia enterocolitica: The charisma continues.** Clin Microbiol Rev 10: 257–276
5. Jurado RL (1997) **Iron, infections, and anemia of inflammation.** Clin Infect Dis 25: 888–895
6. Hoogkamp-Korstanje JAA, de Koning J, Heesemann J (1998) **Persistence of Yersinia enterocolitica in man.** Infection 16: 81–85
7. Högman CF, Engstrand L (1996) **Factors affecting growth of Yersinia enterocolitica in cellular blood products.** Transf Med Reviews 10: 259–275
8. US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (1997) **Red blood cell transfusions contaminated with Yersinia enterocolitica – United States, 1991–1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions.** Morbidity and Mortality Weekly Report 46: 553–555
9. Buchholz DH, AuBuchon JP, Snyder EL, Kandler R, Edberg S, Piscitelli V, Pickard C, Napychank P (1992) **Removal of Yersinia enterocolitica from AS-1 red cells.** Transf 32: 667–672
10. Heesemann J, Karch H (1995) **Diagnostik von Yersiniosen und Infektionen mit enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC).** Internist 36: 102–105
11. Van Ossel C, Wauters G (1990) **Asymptomatic Yersinia enterocolitica infections during an outbreak in a day-nursery.** Eur J Clin Microbiol Infec Dis 9: 148–149
12. Granfors K, Isomäki H. von Essen R, Maatela J, Kalliomäki JL, Toivanen A (1983) **Yersinia antibodies in inflammatory joint disease.** Clin Exp Rheumatol 1: 424–429
13. Grossman BJ, Kollins P, Lau PM, Perreten JL, Bowman RJ, Malcolm S, Palko WM (1991) **Screening blood donors for gastrointestinal illness: a strategy to eliminate carriers of Yersinia enterocolitica.** Transf 31: 500–501
14. Goldman M, Long A, Roy G, et al. (1995) **Incidence of positive bacterial cultures after donor call-back (abstract).** Transf 35 [Suppl]: 34
15. Klein HG, Dodd RY, Ness PM, Fratantoni JA, Nemo GJ (1997) **Current status of microbial contamination of blood components: summary of a conference.** Transf 37: 95–101
16. Mitchell R, Barr A (1992) **Transfusing Yersinia enterocolitica.** Brit Med J 305: 1095–1096
17. Prentice M (1992) **Transfusing Yersinia enterocolitica.** Brit Med J 305: 664–665
18. Kuehnert MJ, Jarvis WR, Schaffer DA, Chaffin DJ (1997) **Platelet transfusion reaction due to Yersinia enterocolitica.** JAMA 278: 550
19. Stubbs JR, Ramakrishna LR, Elg SA, et al. (1991) **Fatal Yersinia enterocolitica (Serotype O:5,27) sepsis after blood transfusion.** Vox Sang 61: 18–23
20. McDonald CP, Barbara JAJ, Hewitt PE, et al. (1996) **Yersinia enterocolitica transmission from a red cell unit 34 days old.** Transf Med 6: 61–63
21. Theakston EP, Morris AJ, Streat SJ, Baker BW, Woodfield DG (1997) **Transfusion transmitted Yersinia enterocolitica infection in New Zealand.** Aust NZ J Med 27: 62–67
22. Schwalbe B, Kneitinger E, Marre R, Kubanek B, Gottfried HW, Georgieff M (1996) **Letale Yersiniensepsis nach intraoperativer Transfusion.** Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 31: 658–660
23. Haditsch M, Binder L, Gabriel C, Müller-Uri P, Watschinger R, Mittermayer H (1994) **Yersinia enterocolitica septicemia in autologous blood transfusion.** Transf 34: 907–909
24. Richards C, Kolins J, Trindade CD (1992) **Autologous transfusion-transmitted Yersinia enterocolitica.** JAMA 268: 1541–1542
25. Gibb AP, Poling N, Murphy WG (1996) **Failure to kill Yersinia enterocolitica by plasma diluted to the concentration found in red cell units.** J Clin Pathol 49: 434–436
26. Arduino MJ, Bland LA, Tipple MA, et al (1989) **Growth and endotoxin production of Yersinia enterocolitica and Enterobacter agglomerans in packed erythrocytes.** J Clin Microbiol 27: 1483–1485
27. Holzheimer RG (1998) **The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients – evidence for antibiotic-induced endotoxin release?** Infection (Germany) 26: 77–84
28. Tipple MA, Bland LA, Murphy JJ, Arduino MJ, Panlilio AL, Farmer III JJ, Tourault MA, et al. (1990) **Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with Yersinia enterocolitica.** Transf 30: 207–213
29. Feng P, Keasler SP, Hill WE (1992) **Direct identification of Yersinia enterocolitica in blood by polymerase chain reaction amplification.** Transf 32: 850–854
30. Burstain JM, Brecher ME, Workman K, Foster M, Faber GH, Mair D (1997) **Rapid identification of bacterially contaminated platelets using reagent strips: glucose and pH analysis as markers of bacterial metabolism.** Transf 37: 255–258
31. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY (1994) **Transfusion-associated bacterial sepsis.** Clin Microbiol Rev 7: 290–302
32. Lin L, Cook DN, Wiesehahn GP, Alfonso R, Behrman B, et al. (1997) **Photochemical inactivation of viruses and bacteria in platelet concentrates by use of a novel psoralen and long-wavelength ultraviolet light.** Transf 37: 423–435
33. Dzik W (1995) **Use of leukodepletion filters for the removal of bacteria.** Immunol Invest 24: 95–115

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 622–623 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Bestimmung und Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren

Ringversuche zur statistischen Bewertung der Zuverlässigkeit amtlicher Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG – 13. Mitteilung

In die amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG werden Analysenmethoden aufgenommen, die geeignet sind, zuverlässige Angaben über die Zusammensetzung oder bestimmte Eigenschaften von Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen zu liefern. Quantitative Methoden müssen grundsätzlich Angaben über den Grad der Zuverlässigkeit enthalten, der durch Prüfung im Ringversuch ermittelt wird.

Die Arbeitsgruppe „Tierarzneimittelrückstände in Lebensmitteln" des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin hat zur Festlegung der Präzisionsdaten Wiederholbarkeit *r* und Vergleichbarkeit *R* die Methode zur Bestimmung und zum Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch im Ringversuch geprüft.

Bei dem Verfahren werden 15 g des homogenisierten Probenmaterials nach Zusatz von Citrat-Phosphat-Puffer mit Acetonitril durch Schütteln extrahiert. Nach Filtration wird ein Aliquot des Rohextraktes (entsprechend 10 g Probenmaterial) entnommen und in einen Scheidetrichter dekantiert.

Nach Zugabe von Kochsalz und Buthylmethylether/Hexan wird das mitextrahierte Wasser ausgeschieden und abgetrennt. Nach Zugabe von Ethylenglykol wird die organische Phase eingeengt. Ethylenglykol verhindert das Einengen zur völligen Trockene und wird somit als „Keeper" eingesetzt, d.h., es hält die nachzuweisenden Substanzen in Lösung.

Aus diesem aufkonzentrierten Rohextrakt werden zunächst unpolare Begleitstoffe durch Verteilung mit Hexan entfernt; danach bleiben polare Begleitstoffe bei Extraktion mit Ethylacetat in der wäßrigen Phase zurück. Der Ethylacetat-Extrakt wird nach Zusatz von wenig Ethylenglykol „zur Trockene" (d.h. wiederum auf den kleinen Rest des zugesetzten Ethylenglykols) eingeengt. Nach Auffüllen auf 1,0 ml durch Zugabe von Wasser sind die Proben meßfertig für die HPLC-Bestimmung mit UV-Detektion.

In der Arbeitsgruppe nach § 35 LMBG wurde mit 20 Laboratorien aus den Bereichen der amtlichen Überwachung, der Wirtschaft und der Wissenschaft ein Ringversuch mit einer dotierten und einer gewachsenen und zusätzlich dotierten Fleischbrätprobe aus einem Behandlungsversuch durchgeführt.

Von jeder Probe wurden fünf Meßdaten erstellt und diese auf dem 5%-Signifikanzniveau mit dem Grubbs-Test auf Ausreißer überprüft. Bei signifikantem Ergebnis wurden drei weitere Meßdaten erstellt.

Die Auswertung der Ringversuchsergebnisse wurde nach dem Kapitel der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG „Planung und statistische Auswertung von Ringversuchen" durchgeführt, das auf der Grundlage der Norm DIN/ISO 5725 „Präzision von Prüfverfahren – Bestimmung von Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit" erarbeitet wurde. In der Arbeitsgruppe wurden die sich auf die Differenz von zwei Meßwerten unter Wiederhol- bzw. Vergleichsbedingungen beziehenden Kenngrößen *r* und *R* eingehend diskutiert.

Nach Durchführung einer Ursachenanalyse zur Abklärung systematischer Fehler wurden von den Sachverständigen die Präzisionsdaten zur Bewertung der Methodenzuverlässigkeit wie folgt festgelegt:

Wiederholbarkeit (*r*)

für ***Sulfadimidin*** mit einem Gehalt von 52,9 µg/kg
r=15,7 µg/kg; $s_{(r)}$=5,5 µg/kg

und mit einem Gehalt von 98,4 µg/kg
r=28,2 µg/kg; $s_{(r)}$=10,0 µg/kg

für ***Sulfanilamid*** mit einem Gehalt von 86,3 µg/kg
r=17,6 µg/kg; $s_{(r)}$=6,2 µg/kg

und mit einem Gehalt von 453 µg/kg
r=131 µg/kg; $s_{(r)}$=46,4 µg/kg

für ***N 4-Acetyl-Sulfadimidin*** mit einem Gehalt von 15,6 µg/kg
r=8,2 µg/kg; $s_{(r)}$=2,9 µg/kg

für ***Sulfathiazol*** mit einem Gehalt von 122 µg/kg
r=36,1 µg/kg; $s_{(r)}$=12,8 µg/kg

für ***Sulfamerazin*** mit einem Gehalt von 80,7 µg/kg
r=52,7 µg/kg; $s_{(r)}$=18,6 µg/kg

für ***Sulfadimethoxin*** mit einem Gehalt von 431 µg/kg
r=134 µg/kg; $s_{(r)}$=47,2 µg/kg

und mit einem Gehalt von 93,5 µg/kg
r=37,6 µg/kg; $s_{(r)}$=13,3 µg/kg

für ***Sulfapyridin*** mit einem Gehalt von 113 µg/kg
r=46,4 µg/kg; $s_{(r)}$=16,4 µg/kg

für ***Sulfadiazin*** mit einem Gehalt von 107 µg/kg
r=32,3 µg/kg; $s_{(r)}$=11,4 µg/kg

Vergleichbarkeit (*R*)

für ***Sulfadimidin*** mit einem Gehalt von 52,9 µg/kg
R=28,2 µg/kg; $s_{(R)}$=9,7 µg/kg

und mit einem Gehalt von 98,4 µg/kg
R=50,3 µg/kg; $s_{(R)}$=17,8 µg/kg

für ***Sulfanilamid*** mit einem Gehalt von 86,3 µg/kg
R=55,1 µg/kg; $s_{(R)}$=19,5 µg/kg

und mit einem Gehalt von 453 µg/kg
R=258 µg/kg; $s_{(R)}$=91,2 µg/kg

für ***N 4-Acetyl-Sulfadimidin*** mit einem Gehalt von 15,6 µg/kg
R=16,4 µg/kg; $s_{(R)}$=5,8 µg/kg

für ***Sulfathiazol*** mit einem Gehalt von 122 µg/kg
R=66,4 µg/kg; $s_{(R)}$=23,5 µg/kg

für ***Sulfamerazin*** mit einem Gehalt von 80,7 µg/kg
R=78,7 µg/kg; $s_{(R)}$=27,8 µg/kg

für ***Sulfadimethoxin*** mit einem Gehalt von 431 µg/kg
R=218 µg/kg; $s_{(R)}$=77,1 µg/kg

und mit einem Gehalt von 93,5 µg/kg
R=48,3 µg/kg; $s_{(R)}$=17,1 µg/kg

für ***Sulfadiazin*** mit einem Gehalt von 107 µg/kg
R=58,3 µg/kg; $s_{(R)}$=20,6 µg/kg

für ***Sulfapyridin*** mit einem Gehalt von 113 µg/kg
R=68,5 µg/kg; $s_{(R)}$=24,2 µg/kg

Die Methode ist als amtliches Untersuchungsverfahren L 06.00–42 „Bestimmung und Nachweis von Sulfonamiden in Muskelfleisch – HPLC-Verfahren" im September 1998 in der Amtlichen Sammlung nach § 35 LMBG veröffentlicht worden.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 624 © Springer-Verlag 1999

Ausschreibung eines Preises für Forschungsvorhaben in der Pädiatrischen Infektiologie der DGPI

Forschungsförderpreis der DGPI e.V.

Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) schreibt einen Preis für Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der pädiatrischen Infektiologie in Höhe von DM 20.000,- aus.
Diese Summe kann sowohl für ein als auch für mehrere Forschungsvorhaben vergeben werden. Über die Vergabe entscheidet eine unabhängige Gutachterkommission.
Anträge für Forschungsvorhaben, welchen ein Thema aus der pädiatrischen Infektiologie zugrunde liegt, sind bis zum **30. September 1999** einzureichen. Gefördert werden insbesondere pädiatrisch-infektiologische Forschungsvorhaben mit dem Ziel, Erkenntnisse zu gewinnen, die sich vorteilhaft auf Erkennung, Therapie und Verhütung von Infektionskrankheiten bei Kindern auswirken. Voraussetzung ist, daß die angestrebten Erkenntnisse zu einer Verbesserung der antiinfektiven Behandlung sowohl in der Klinik als auch in der Praxis des niedergelassenen Arztes führen können. Die geförderten Projekte sollten insbesondere Auswirkungen auf solche Infektionskrankheiten erwarten lassen, denen in der Praxis des Kinderarztes, beispielsweise aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Schweregrades, besondere Bedeutung zukommt. Die Genese der Infektionserkrankung, ob bakteriell oder viral bedingt, ist für die Erteilung der Forschungsgelder ohne Bedeutung.
Es können sowohl Einzelpersonen als auch Gruppen gefördert werden. Im letzteren Fall ist ein verantwortlicher Leiter des Forschungsprojektes zu benennen.
Der Antrag, der das geplante Forschungsvorhaben im Detail beschreibt, ist in 5facher Ausfertigung bis spätestens zum **30. September 1999** einzusenden an:

Sekretariat der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
Albert-Schweitzer-Str. 62/I,
81735 München
Fax: (089)670 14 34.

Ein entsprechendes Statut mit Einzelheiten für die Preisvergabe kann ebenfalls bei der Geschäftsstelle schriftlich (auch per Fax) angefordert werden.

1999

Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Bad Kreuznach statt:
- Vollsachkundelehrgang – IHK Geprüfte/r Schädlingsbekämpfer/in (in Blöcken 9 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang –Schädlingsbekämpfer/in im Gesundheits- und Vorratsschutz (in Blöcken 7 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang – Holz- und Bautenschutz (in Blöcken 6 Wochen),

alle Termine von September bis November
- Fachrechnen – Prüfungsvorbereitung (13./14.12.99),
- Technologie – Prüfungsvorbereitung (21.5./16.12.99),
- Sachkundelehrgang Pflanzenschutz mit staatl. Prüfung (29./30.9.),
- Umsetzen von Hornissen (16./17.9.),
- Gefahrgut-Seminar „Beauftragte Person" (25.10.),
- Sachkundelehrgang gem. § 5 Chemikalienverbots-VO (Inverkehrbringen giftige und sehr giftige Schädlingsbekämpfungsmittel) (27./28.9.),
- Atemschutzunterweisung (Zertifikat gem. ZH 1/701) (13.9.), Erste Hilfe bei Vergiftungen durch Schädlingsbekämpfungsmittel (ärztl. Bescheinigung (Wiesbaden 10.9.99)

Auskunft: Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz, Frankfurter Str. 8, 55545 Bad Kreuznach, Tel.: 06727/93440, Fax: 06727/934444, e-mail: fhtdsm@usa.net, Internet: www.fhtdsm.com

Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 2. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:
- Desinfektorengrundlehrgang (9.-27.8.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (16.-27.8.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (23.-25.8.),
- Raumdesinfektion: Sachkundelehrgang (30.8.-1.9.),
- Fortbildungslehrgang (2.9.),
- Praxislehrgang (Wiesbaden 3.7.)

Juli

Ottawa 15.-18.7.
AIDS Impact 1999. Biopsychosocial Aspects of HIV infection – 4th International Conference
Themen: Beyond 2000 – HIV and the Future, Community Care – Community Settingsv / Economic and Development Issues / Emerging Trends – Changing Themes / End of Life – Bereavement and Grief / Global and Cultural Issues / HIV in Multi-Traumatised Populations / Indigenous Communities / Individual Challenges – Living with HIV / Innovations in HIV Education and Prevention / Interdisciplinary and Professional Issues / Legal and Ethical Issues / Mental Health and HIV / New Treatments in HIV / Policy and Strategic Development
Auskunft: AIDS Impact 1999, Canadian Psychological Association, Suite 205 – 151 Slater Street, Ottawa, Ontario K1P 5H3, Canada, Internet: www.aidsimpact.com.

August

Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers, Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

Akademie für Gesundheits- und Sozialberufe Berlin in Zusammenarbeit mit dem Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin bietet an:
Weiterbildung zur Hygienekraft
Beginn: 27.9. – berufsbegleitend
Dauer: 2 Jahre im Blockunterricht
Leitung: Frau Andrea Sack, Hygienefachkraft im Ev. Waldkrankenhaus Spandau
Auskunft: Frau Reinemann, Tel.: 030/9020-5834, Fax: 030/4425326
Hamburg ab 1.9.
Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft
Die einjährige Weiterbildung erfolgt berufsbegleitend über zwei Jahre. Die Kursgebühr beträgt DM 12.880,- (MwSt. wird nicht erhoben).
Kurssekretariat: Frau Bolzendahl, Hygiene Institut Hamburg, Marckmannstr. 129a, 30539 Hamburg, Tel.: (040)42837-252, Fax: (040)42837-278

Montréal 1.-5.9.
Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants
Auskunft: Felicissimo & Associates Inc., Global Strategies Conference, 205 Viger Avenue West, Suite 201, Montréal, Québec, Canada, H2Z 1G2, Tel.: 514/868-1999, Fax: 514/334-5200, e-mail: felicissimo@total.net, Internet: www.GlobalStrategies.org

■ Marburg/Lahn 2.9.
Fachtagung „Tätigkeiten mit Biologischen Arbeitsstoffen und Arbeitsschutz"
Thema: Die neue BioStoffVerordnung
Auskunft: Dr. K. Hühner, InfraServ GmbH & Co Marburg KG, Emil-von-Behring-Straße 76, D-35041 Marburg, Tel.: 06421-394615, Fax: 06421-394755, e-mail: KoHuehner@Infra Serv.deLangen

9.-11.9.
9th International Paul-Ehrlich-Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergen Extracts
Themen: Current State of Regulation / Standardization and Quality Control of Allergenic Products / Clinical Trials with New and Established Allergen Products/ Recombinant Versus Natural Allergens / Immunomodulation and Immunotherapy
Auskunft: Prof. Dr. D. Haustein, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, D-63225 Langen, Tel.: 06103/772400, Fax: 06103/771258, e-mail: Haudi@pei.de

■ Hannover, 17.-18.9.
Fachtagung „Migration, Integration und Gesundheit"
Veranstalter und Leitung: Dr. Jürgen Collatz, Abt. Allgemeinmedizin, Prof. Dr. Wielant Machleidt, Abt. Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Med. Hochschule Hannover, Ramazan Salman, Ethnomedizinisches Zentrum Hannover,

= neu aufgenommene Kongresse

Auskunft Martina Behrens, Tel.: (0511) 532-6616, -6617, Fax: (0511) 532-2408, e-mail: Machleidt.Wielant@mh-hannover.de, *Veranstaltungsort:* Hörsaal R. Theoretische Institute II der MHH

Hamburg 22.9.
II. Norddeutscher Workshop „Interdisziplinäre Infektiologie"
Thema: HIV Postexpositionsprophylaxe - Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen.
Auskunft: Priv.Doz. Plettenberg, Interdisziplinäre Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel.: 040/2890-2206, -2283, Fax: 040/2890-3404, e-mail: plettenberg@compuserve.com

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universiät Tübingen
• 22.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 2. Jahr (PIII.7)
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
• 22.9.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 1. Jahr (PIV.1), *Zielgruppe:* Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, leitende Krankenschwestern und Pfleger
• 25.9.-26.9.1999 Autogenes Training mit Kindern (AT/K)
Zielgruppe: Dipl.-Psychologen, Ärzte, Sonderpädagogen
• 30.9.-1.10.1999 Mikroorganismen im Wasser Teil 2 (V13) Enteroviren und Bakteriophagen
Zielgruppe: Wissenschaftler aus den Bereichen Umwelthygiene, Umweltschutz umweltbezogene Mikrobiologie
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-d5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit
San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Hannover, 29.9.-2.10.
30. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft Immunologie
Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt, Abt. Klinische Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover, *Auskunft:* Prof. Dr. R. Schmidt, Dr. Hans Heiken, Elvira Schürmann, Sabine Maaß, Tel.: (0511) 532-6656, -6657, Fax: (0511) 532 9067, e-mail: immunologie@mh-hannover.de, Internet: http://www.mh-hannover.de/tagungen/dgfi99/

Lübeck 30.9.-2.10.
Nachweis und Speziesbestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen
Veranstaltung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck in Zusammenarbeit mit dem Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) und dem Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
Informationen: Frau Jürgens, Tel.: 0451/500-2816, Frau Bruhn, Tel.: 0451/500-2795, Fax: 0451/500-2808.

Oktober

Jerusalem 3.-8.10.
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Auskunft: 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, Fax: 972 3 5140077, -5175674

Hannover, 8.-10.10.
„IVth International Conference on Current Trends in Chronically Evolving Viral Hepatitis"
Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Michael P. Manns, Abt. Gastroenterologie und Hepatologie der Med. Hochschule Hannover; Prof. Dr. Wolfram H. Gehrlich, Institut für Virologie der Universität Gießen
Auskunft: Prof. Dr. M. Manns, Dr. Christan Trautwein, Tel.: (0511) 532-3157, -3305, Fax: (0511) 532-3157, -4896, e-mail: Trautwein,Christian@mh-hannover.de

Basel 9.-10.10.
4. Internationaler Kongreß „Humor in der Therapie"
Unter dem Thema „Humor und Streß, Prävention, Bewältigung und Therapie" werden international bekannte Fachleute aus den USA, Kanada, Deutschland, Österreich und der Schweiz langjährige Erfahrung in Vorträgen und Workshops präsentieren.
Programm und Anmeldung: Kongreßzentrum Messe Basel, Humor in der Therapie, Messeplatz 21, CH-4021 Basel/Schweiz, Tel.: +41 61 686 28 28, Fax: +41 61 686 21 85, e-mail: congress@messebasel.ch, Internet: www.humor.ch

Wien 11.-13.10.
3rd International Conference on Healthcare Resource Allocation for HIV/AIDS and Other Life-Threatening Illnesses
Auskunft: Conference Secretariat c/o IAPAC, 225 W. Washington, Ste. 2200, Chicago, IL 60606-3418, Fax: (312) 419-7079, e-mail: conference@iapac.org

Melbourne 12.-15.10.
16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia
Thema: Counting the Cost of Quality
Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

Monte Carlo 20.-23.10.
Resistance to Antimicrobial Agents (RAA '99)
Veranstalter: International Society of Chemotherapy ISC

Themen: Resistance to antibiotics and its effects on treatment of infection / Some concepts for Alternative approaches to HIV-AIDS therapy / Face to face with bacteria and viruses / Therapeutic challenge to severe nosocomial infections / Clinical microbiology and antimicobial resistance / How should we modify antibiotic use in hospital / H. pylori infection: new pathologies and new strategies / The need for new classes of antimicrobials / Are probiotics an alternative approach to bacterial resistance? / Antibiotic resistant gram positive cocci: is it a problem for the future? / Drug resistance in HIV infection: a challenge for scientists / Adapting to HIV new challenges / Diagnostic and clinical cooperation for CMV infection management / Emergence of resistance in respiratory pathogens: the relevance in paediatric infections / HIV drug resistance in clinicall practice / Further strategies in antimicrobials: the industry efforts / Diagnosis and treatment of UTIs: what's new? / An update on the management of fungal and parasitic infections / Further strategies in diagnostic: the industry efforts
Auskunft: M. R. Gismondo, Clinical Microbiology, L. Sacco Teaching Hospital – University of Milan, Via G. B. Grassi 74, I-20157 Milan, Italy, Tel.: +39 02 38 20 17 81, Fax: +39 02 38 20 19 81, e-mail: microbio@imiucca.csi.unimi.it

Lissabon 23.-27.10.
7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection
Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: +49(0)30/2382-6900, Fax: +49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, http:www.euro-aids99.com

■ Regensburg, 25.-29.10.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Portofino – S. Margherita Ligure 27.-30.10.
International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)
Veranstalter: International Society for Infectious Diseases, International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Progress in the management of endocarditis / Tuberculosis in the new millenium, Management of lower respiratory tract infections / New Quinolones: Trovafloxacin / Management of Gram-negative sepsis / The role of third generation cephalosporins in the management of severe infections – Clinical and economic perspectives / New developments in the management of invasive fungal infections / State of the art of anaerobic infections therapy / Antibiotics policies and pharmacoeconimics / Oxazolidinones: a new class of antibiotics – Not just new antibiotics / The new therapeutic challenge of Gram-positive infections / Role of late generation quinolones in the management of respiratory tract infections beyond 2000 / What's new in the upper respiratory tract infections? / Emerging and reemerging pathogens / Management of I.C.U. infections / Respiratory infections: needs for the challenges of the 2000 / Bioequivalence and sequential therapy / The new therapeutic challenge of HIV disease
Scientific Secretariat: M. Bassetti, M. Cruciani, V. Del Bono, A. Die Biagio, B. G. Gatti, Infectious Diseases Institute, G. Gaslini Children Hospital, Largo G. Gaslini, 5, I-16147 Genova, Italy, Tel. +39 (010) 3779796, +39 (010) 5552668, Fax: +39 (010) 392614; e-mail: mattba@tin.it
Organizing Secretariat: Congress Studio International Srl, Piazza dei Volontari 4, I-20145 Milano, Italy, Tel.: +39 (02) 3360 4949, Fax: +39 (02) 3360 4939, e-mail: Congress_studio@multimedia.it

November

■ Regensburg, 22.-26.11.1999
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Juni 2000

■ München, 13.-17.6.
Vielfalt und Einheit - Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40, e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

Weiterbildung und Praxiswissen

NEU!

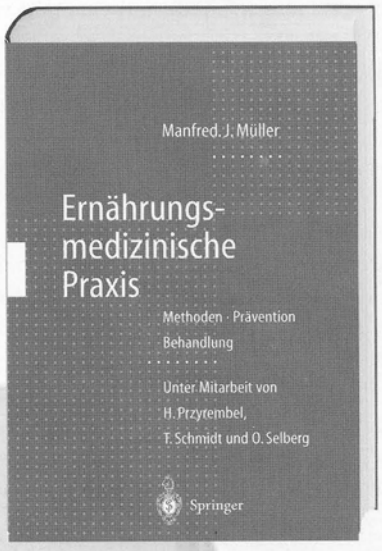
M.J. Müller, Universität Kiel

Ernährungsmedizinische Praxis

Methoden - Prävention - Behandlung

Unter Mitarbeit von **H. Przyrembel, T. Schmidt, O. Selberg**

1998. X, 458 S. 72 Abb., 168 Tab. Geb. **DM 148,-**; öS 1081,-; sFr 135,-
ISBN 3-540-58665-2



Die Bedeutung der Ernährungsmedizin und Ernährungswissenschaft wächst ständig. **Informieren Sie sich** deshalb jetzt **gezielt** sowohl über den aktuellen Kenntnisstand als auch über die praktische **Anwendung und Prävention.**

Das Buch bietet Ihnen alle dazu nötigen Informationen:
umfassend, übersichtlich und **praxisgerecht** zum **attraktiven Preis.**

- Auf **Ihre praktischen Belange** zugeschnitten: Untersuchungsmethoden, Behandlungskonzepte und Prävention von ernährungsabhängigen Krankheiten und Ernährungsproblemen
- Mit den wissenschaftlich **gesicherten Ergebnissen** der modernen Ernährungsmedizin
- An den aktuellen Konzepten der ärztlichen **Weiterbildung** orientiert

Mit diesem **kompakten Praxisführer und Lernbuch** sichern Sie sich den **schnellen Zugriff** auf alle Informationen und Strategien für die umfassende Behandlung Ihrer Patienten.

Aus dem Inhalt: Ernährungsmedizinische Methoden.- Ernährungsanamnese.- Eßverhalten, Befindlichkeit, körperliche Aktivität.- Substratstoffwechsel und Organfunktion.- Bilanztechniken.- Diagnostik von Maldigestion und Malabsorption.- Molekularbiologische Untersuchungsmethoden.- Präventive Strategien der Ernährungsmedizin.- Lebensweise und Mortalität - Grundlagen für eine präventive Bevölkerungsstrategie.- Diätetik- Diätkatalog.- Künstliche Ernährung.- Ernährungstherapie.

Springer-Bücher erhalten Sie in jeder Buchhandlung.

Springer

Preisänderungen vorbehalten • d&p.4603.MPP/V/1a

Springer-Verlag · Postfach 14 02 01 · D-14302 Berlin
Tel.: 030 / 82 787 - 330 · http://www.springer.de

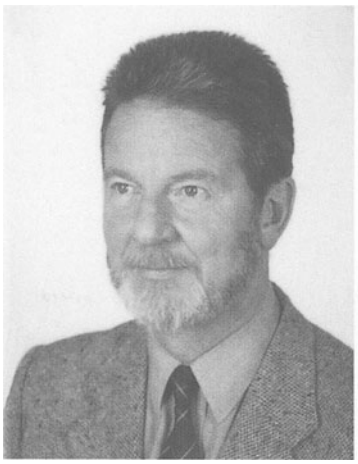
Bücherservice · Fax 0 30 / 82 787 - 3 01 · e-mail: orders@springer.de
Zeitschriftenservice · Fax 0 30 / 82 787 - 4 48 · e-mail: subscriptions@springer.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 629–630 © Springer-Verlag 1999

Editorial

G. Kreutz • Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Neue Arzneimittelrisiken und ihre komplexen Folgen



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

dieses Heft enthält zwei Beiträge mit sehr speziellen Themen zur behördlichen Beurteilung von Fertigarzneimitteln. Es geht um Wirkungen, die von in Arzneimitteln enthaltenen Stoffen ausgehen, die nicht dem Bereich erwünschter, sondern den als Risiken einzustufenden unerwünschten Folgen der Anwendung zuzurechnen sind. Es handelt sich zum einen um die Beeinflussung der Aktionspotentialdauer durch Blockierung des schnellen Kaliumkanals in der Membran der Herzmuskelzelle durch unterschiedliche Wirkstoffe [1] und zum anderen um den Einfluß des in einem Arzneimittelanwendungssystem in inhalativer Darreichungsform enthaltenen und bei der Anwendung freigesetzten Treibgases auf die Atmosphäre mit vermuteten gravierenden negativen Folgen auf das Klima der Erde [2]. Diese hochspezifischen Wirkungen haben jeweils komplexe regulatorische Folgen. In wenigen thesenartig formulierten Sätzen sollen dazu vordergründig nicht unmittelbar erkennbare allgemeine Gesichtspunkte kurz dargestellt und erläutert werden.

Die bei der Beurteilung von Fertigarzneimitteln zu beachtenden Risiken erweitern sich ständig mit zunehmendem Kenntnisstand über Wirkungen von Inhaltsstoffen, sogar völlig neue Felder, auf denen Risiken erkannt werden, sind einzubeziehen.

Die Berücksichtigung von für die Umwelt als gravierend erkannten Folgen der Nutzung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen, bei Arzneimitteln als Treibgas bei inhalativ anzuwendender flüssiger Darreichungsform verwandt, hat dazu geführt, daß der Umweltschutzgesichtspunkt in die Nutzen-Risiko-Beurteilung zu Arzneimitteln erstmals Eingang fand. Dies hatte im Ergebnis weitreichende Folgen, für pharmazeutische Unternehmer, für Behörden, für Verordner und Anwender. Sollen alle Aspekte des Verbraucherschutzes, individuelle und gesellschaftliche, angemessene Beachtung finden, verdienen dabei die Folgen bei der letztgenannten Gruppe besondere Würdigung. Hier waren und sind die unter Umweltschutzgesichtspunkten als notwendig erkannten Maßnahmen mit Sensibilität für die von Umstellung ihrer Medikation betroffenen Patienten so zu gestalten, daß die Therapiesicherheit bei der Behandlung einer Reihe von schwerwiegenden Erkrankungen nicht ernsthaft gefährdet ist.

Verfeinerungen der Nachweistechnik für bestimmte Arzneimittelwirkungen führen, sofern sie mit der Aufklärung neuer Risiken oder dem Erkennen von zugrundeliegenden Mechanismen verbunden sind, dazu, daß Risikogruppen erkannt und beschrieben sowie aktive Risikovermeidung eingeleitet werden können.

Die Aufklärung der Wirkungen von Arzneistoffen durch Charakterisierung des Wirkungsmechanismus eröffnet neue Möglichkeiten zur Beschreibung von Risikogruppen, also Patientengruppen, bei denen entsprechende Arzneimittel nur unter Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen gegeben werden sollen bis hin zu solchen, bei denen die Anwendung vermieden werden muß. Handelt es sich, wie im Falle der Untersuchung von Wirkungen von Arzneimittelwirkstoffen auf bestimmte

Gottfried Kreutz
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10–11, D-13353 Berlin

Ionenkanäle, um Untersuchungen, die nicht im lebenden Organismus, sondern in vitro durchgeführt werden, erwachsen daraus außerdem neue Möglichkeiten des Screenings von weiteren Substanzen bereits vor Erstanwendung beim Menschen und auf die daraus erhaltenen Ergebnisse gestützter, gezielter Suche nach Risikogruppen im Rahmen des klinischen Prüfprogramms.

Die Bewertung von Arzneimitteln und ihren Wirkungen, besonders der unerwünschten, ist längst kein nationaler Prozeß mehr, sondern ein Nationen übergreifender, z. B. im Rahmen der Europäischen Union abgestimmter, mit koordinierten Anwendungsempfehlungen und deutlichen Tendenzen zu einer den Erdball umspannenden Gültigkeit.

Zusammengefaßt zeigen die Beispiele, in welch komplexen Beziehungsgefügen neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Wirkungen von Arzneimitteln der Umsetzung in regulatorische Entscheidungen bedürfen, und daß erst dadurch für alle an der Anwendung eines Arzneimittels im Einzelfall Beteiligten die Voraussetzungen für einen auf umfassende und aktuelle Information gestützten, optimierten Einsatz gegeben sind.

Ihr Gottfried Kreutz

Literatur

1. Zünkler BJ, Kühne S, Ott, T (1999) **Kaliumkanäle und Kardiotoxizität von Arzneimitteln.** Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 42: 631–638
2. Langen U (1999) **Die Anwendung der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung auf Arzneimittel.** Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 42: 639–642

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 631–638 © Springer-Verlag 1999

B.J. Zünkler · S. Kühne · T. Ott
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Kaliumkanäle und Kardiotoxizität von Arzneimitteln

Bedeutung für die Beurteilung von Arzneimittel-Risiken

Zusammenfassung

Die für die Repolarisation erforderliche Zeit der Ventrikel kann als QT-Intervall im EKG gemessen werden. Dieses Intervall wird vor allem durch Aktivierung des delayed rectifier K^+-Stroms (I_K) bestimmt, der aus einer schnellen (I_{Kr}) und einer langsamen (I_{Ks}) Komponente besteht. Arzneimittel, die I_{Kr} blockieren, verlängern das Aktionspotential (AP) des Herzens. Eine verlängerte Repolarisation ist als verlängertes QT-Intervall im EKG zu erkennen. Bei verlängerten APs kommt es über eine Stimulation von Einwärtsströmen zu frühen Nachdepolarisationen, die wiederum das Risiko von Torsades de Pointes (TdP)-Herzrhythmusstörungen erhöhen. Eine TdP-Rhythmusstörung ist durch ein Tanzen der Kammerkomplexe um die isoelektrische Linie charakterisiert. TdP-Rhythmusstörungen haben eine Frequenz von 150 bis 250 min^{-1} und können gelegentlich in Kammerflimmern mit letalem Ausgang übergehen. Die Inzidenz von durch Arzneimitteln ausgelösten TdP-Rhythmusstörungen ist bei Antiarrhythmika der Klassen IA und III am höchsten. Unter bestimmten klinischen Bedingungen können jedoch auch einige nicht Herzkreislaufwirksame Arzneimittel QT-Intervallverlängerungen im EKG oder TdP-Rhythmusstörungen hervorrufen. Da alle Arzneimittel, die TdP-Rhythmusstörungen hervorrufen, den I_{Kr} blockieren, scheint bei der Entwicklung neuer Arzneimittel eine Untersuchung hinsichtlich der Wirkungen auf APs von I_{Kr}-exprimierenden Herzzellen erforderlich zu sein. Wenn diese invitro elektrophysiologischen Untersuchungen ergeben, daß die neue Substanz AP-Verlängerungen oder K^+-Kanal-Blockaden bei geeigneten Modellen und in relevanten Konzentrationen hervorruft, dann ist entweder die weitere klinische Entwicklung der neuen Substanz nicht gerechtfertigt, oder die Risikofaktoren, die das Auftreten von TdP-Rhythmusstörungen begünstigen, müssen bei weiteren klinischen Studien berücksichtigt werden.

Bei einer Herzischämie führt die Öffnung von ATP-empfindlichen K^+-(K_{ATP})Kanälen zu einer Verkürzung des APs im ischämischen Myokard. Dieses hemmt die Kontraktilität des Herzens und schützt über eine Hemmung des ATP-Verbrauchs die Zelle vor einer irreversiblen Schädigung der Zellfunktionen. Auf der anderen Seite kann eine Öffnung von K_{ATP}-Kanälen reentry-Kammerrhythmusstörungen während einer Herzischämie hervorrufen; diese Rhythmusstörungen sind die häufigste Todesursache bei Auftreten eines Herzinfarkts. Eine klinische Studie, die von dem University Group Diabetes Program (UGDP) im Jahr 1970 durchgeführt wurde, ergab, daß die Einnahme von Tolbutamid (einem Sulfonylharnstoffderivat) zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitig bestehender koronarer Herzerkrankung führte. Dagegen sprechen die Ergebnisse der vor kurzem durchgeführten UK Prospective Diabetes Study (1998) gegen die Vorstellung von unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen von Sulfonylharnstoffen. Dieses wird durch neuere elektrophysiologische und molekularbiologische Untersuchungen gestützt. K_{ATP}-Kanäle werden aus einem inward rectifier K^+-Kanal (Kir6.2) und einem Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR) gebildet. Der K_{ATP}-Kanal der B-Zelle des Pankreas setzt sich aus Kir6.2 und SUR1 zusammen, und der Kanal im Herzen aus Kir6.2 und SUR2A. SUR1 bindet Sulfonylharnstoffe mit höherer Affinität als SUR2A. Die hypoglykämischen Wirkungen von Sulfonylharnstoffen resultieren aus einer Stimulation der B-Zelle des Pankreas über eine Blockade der pankreatischen K_{ATP}-Kanäle, wohingegen die K_{ATP}-Kanäle des Herzens eine geringere Empfindlichkeit gegenüber der Blockade durch Sulfonylharnstoffe haben.

Schlüsselwörter

Kardiotoxität · Torsades de Pointes · Antiarrhythmika · Sultonylharnstoffrezeptor · ATP-empfindliche K^+-(K_{ATP})Kanäle

Dr. med. B.J. Zünkler
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 631–638 © Springer-Verlag 1999

B.J. Zünkler · S. Kühne · T. Ott

K^+-Chanels and cardiotoxicity of drugs

Summary

K^+ Channels and Cardiotoxicity of Drugs: Implications for Drug Toxicity Assessment – The time required for repolarization of the ventricles can be measured as the QT interval of the ECG and is determined primarily by activation of the delayed rectifier K^+ current (I_K), which consists of a rapid component (I_{Kr}) and a slow component (I_{Ks}). Drugs that block cardiac I_{Kr} prolong the cardiac action potential (AP). Prolonged repolarization is detected as a longer QT interval on the ECG. During prolonged APs, increased inward currents induce early afterdepolarizations, which increase the risk of Torsades de pointes (TdP) cardiac arrhythmias. TdP arrhythmia is characterized by an apparent twisting of the electrical axis around the isoelectric line. It has a rate of 150 to 250 beats/min and it can occasionally degenerate into ventricular fibrillation that may be fatal. The incidence of drug-induced TdP arrhythmias is highest among class IA and class III antiarrhythmic agents. However, under certain clinical conditions, also several non-cardiovascular medicinal products induce QT interval prolongations in the ECG or TdP arrhythmias. Since all drugs known to cause TdP block I_{Kr}, an early evaluation of possible effects on APs of cardiac myocytes expressing I_{Kr} channels during the developmental phases of novel drugs seems to be recommended. If in-vitro electrophysiological studies show the new active substance to induce AP prolongation and/or K^+ channel blockade in appropriate models and at relevant concentrations, either further development of the new active substance may not be justified or the risk factors predisposing to TdP arrhythmias should be taken into account in further clinical studies.

During cardiac ischaemia, activation of ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels becomes important and contributes to AP shortening in ischaemic myocardium. This has a depressant effect on cardiac contractility and, by decreasing ATP consumption, may protect the cell from irreversible impairment of its cellular functions. On the other hand, openings of K_{ATP} channels might induce reentrant ventricular arrhythmias during early myocardial ischaemia; these arrhythmias are the major cause of death from myocardial infarction. The study carried out by the University Group Diabetes Program (UGDP) in the early 1970s suggested that the use of the sulfonylurea tolbutamide was associated with an increased risk of cardiovascular mortality in patients with diabetes mellitus and coexisting coronary heart disease. However, recently the UK Prospective Diabetes Study (1998) did not support the suggestion of adverse cardiovascular effects from sulfonylureas. The latter observation is supported by recent electrophysiological and molecular biology studies. K_{ATP} channels are formed by an interaction between an inward-rectifier K^+ channel (Kir6.2) and a sulfonylurea receptor (SUR). The pancreatic B-cell K_{ATP} channel is composed of Kir6.2 and SUR1, and the cardiac type from Kir6.2 and SUR2A. SUR1 binds sulfonylureas with higher affinity compared with SUR2A. The hypoglycemic effects of sulfonylureas can be explained by a direct stimulation of the pancreatic B-cell via blockade of the pancreatic K_{ATP} channel, whereas cardiac K_{ATP} channels have a lower sensitivity towards sulfonylurea-induced block.

Key words

Cardiotoxicity · Torsades de pointes arrhythmias · Delayed rectifier K^+ current · ATP-sensitive K^+ current · Sulfonylureas

Suptypen von Kaliumkanälen im Herzen

Die Aktionspotentiale (APs) der ventrikulären Herzzellen dauern mehrere hundert Millisekunden (ungefähr 200 bis 400 ms; Abb. 1). Diese verlängerte Depolarisations-Phase (Plateau) ist wichtig für die elektromechanische Kopplung und macht die Zelle refraktär gegenüber vorzeitigen Erregungen. Die APs des Herzens sind lang, weil die vielen Typen der Kaliumkanäle, die die Membran repolarisieren, entweder langsam aktivieren, schnell inaktivieren oder wenig Strom bei positiven Membranpotentialen liefern. Mindestens acht unterschiedliche Subtypen von Kaliumkanälen werden im Herzen exprimiert. Die wichtigsten Kaliumströme, die an der Repolarisation der APs im Herzen teilnehmen, sind (Abb. 1, oben links): der transient outward Kaliumstrom (I_{to}), der delayed rectifier Kaliumstrom (I_K) und der inward rectifier Kaliumstrom (I_{K1}). Jeder dieser Ströme hat eine unterschiedliche Bedeutung für die unterschiedlichen Phasen des APs. I_{to} ist verantwortlich für die initiale Repolarisation des APs. I_K ist der wichtigste zeitabhängige Auswärtsstrom für die Repolarisation des kardialen APs und spielt deshalb eine wichtige Rolle für die Bestimmung der Dauer des APs. Der delayed rectifier Kaliumstrom I_K besteht aus einer schnellen Komponente (I_{Kr}) und einer langsamen Komponente (I_{Ks}). Der inward rectifier Kaliumstrom (I_{K1}) bestimmt das Ruhemembranpotential und trägt auch zur terminalen Repolarisation des APs bei. Während einer Ischämie kommt es über Öffnungen des ATP-sensitiven Kaliumstroms ($I_{K(ATP)}$) zu einer Verkürzung des APs im ischämischen Myokard [Übersichtsarbeiten in 1, 2].

Tabelle 1 zeigt die speziesspezifischen Unterschiede in der Expression von Kaliumkanälen in ventrikulären Herzzellen [1]. Menschliche ventrikuläre Herzzellen exprimieren den inward rectifier Kaliumstrom (I_{K1}), den ATP-sensitiven Kaliumstrom ($I_{K(ATP)}$), den transient outward Kaliumstrom (I_{to}) und beide Komponenten des delayed rectifier Kaliumstroms (I_K). Jedoch werden diese unterschiedlichen Kaliumkanäle nicht in ventrikulären Herzzellen aller Spezies exprimiert. Zum Beispiel exprimieren Ratten nicht den delayed rectifier Kaliumstrom (I_K), und Meerschweinchen haben keine kardialen transient outward Kaliumströme (I_{to}).

ATP-sensitive Kaliumkanäle

ATP-sensitive Kalium-(K_{ATP})Kanäle wurden zuerst in den Herzzellen von Meerschweinchen und Kaninchen beschrieben [3]. Sulfonylharnstoffe stimulieren über eine Blockade der K_{ATP}-Kanäle die B-Zellen des Pankreas [4]. Die Aktivität der K_{ATP}-Kanäle in Herzzellen ist bei physiologischen intrazellulären

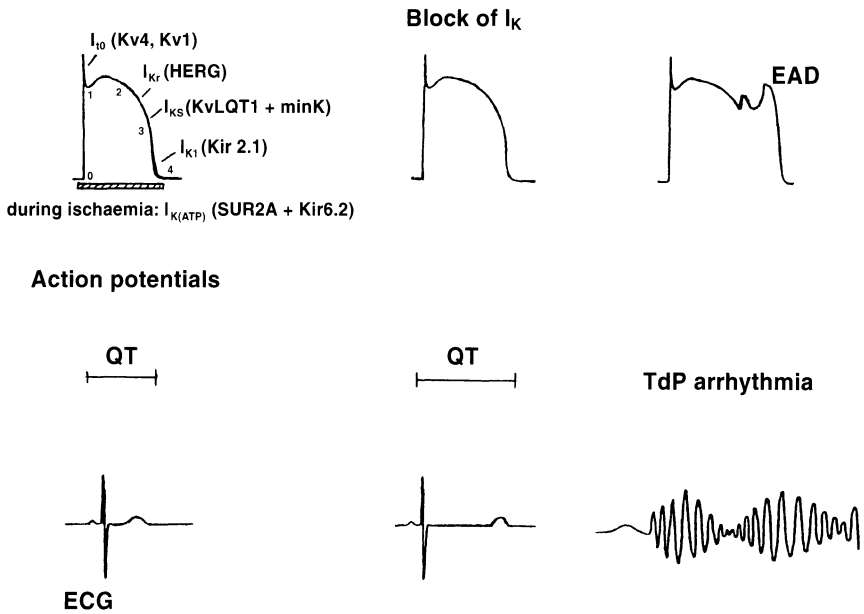


Abb. 1 ▲ **Die an der Repolarisation des kardialen Aktionspotentials beteiligten wichtigsten Kaliumströme (oben links; die entsprechenden Gene sind in Klammern angedeutet) und durch Arzneimittel hervorgerufene Torsades de Pointes Rhythmusstörungen (für weitere Einzelheiten siehe den ersten Abschnitt unter dem Kapitel „Subtypen von Kaliumkanälen im Herzen" und die ersten beiden Abschnitte unter dem Kapitel „Torsades de Pointes Rhythmusstörungen")**

ATP-Konzentrationen niedrig, und deshalb tragen diese Kanäle nicht zur Repolarisation des normoxischen Myokards bei. Unter ischämischen Bedingungen jedoch verursacht die Aktivierung der K_{ATP}-Kanäle eine Verkürzung des APs des Herzens, und dieses hemmt über eine Verminderung des Ca^{2+}-Einstroms die Kontraktilität des Herzens. Dabei wird der Verbrauch von ATP reduziert, und dieses schützt die Zelle vor einer irreversiblen Beeinträchtigung der zellulären Funktionen [3; Übersichtsarbeit in 5]. Auf der anderen Seite können Öffnungen der K_{ATP}-Kanäle reentry-Kammerrhythmusstörungen während einer Herzmuskelischämie verursachen; diese Rhythmusstörungen sind die wichtigste Todesursache bei Auftreten eines Herzinfarktes. Beide Wirkungen, sowohl arrhythmische als auch antiarrhythmische, sind für Modulatoren der kardialen K_{ATP}-Kanäle in unterschiedlichen Modellen und bei verschiedenen Spezies beschrieben worden [Übersichtsarbeiten in 5 und 6].

Eine von dem University Group Diabetes Program (UGDP) in den frühen 1970er Jahren durchgeführte Untersuchung deutete darauf hin, daß die Verwendung von Tolbutamid zu einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitig bestehender koronarer Herzerkrankung führte [7]. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch kontrovers diskutiert worden, besonders wegen Mängel im Studiendesign, und die Ergebnisse anderer epidemiologischer Studien über die Wirkungen von Sulfonylharnstoffen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität waren widersprüchlich [Übersichtsarbeit in 8].

Vor kurzem wurde gezeigt, daß K_{ATP}-Kanäle menschlicher Vorhofmyozyten nur schwach durch Tolbutamid blockiert werden. Daraus wurde gefolgert, daß eine Blockade kardialer K_{ATP}-Kanäle nicht verantwortlich zu sein scheint für mögliche kardiale Effekte von hypoglykämisch wirksamen Dosierungen von Tolbutamid [9; Abb. 2A zeigt Öffnungen von K_{ATP}-Kanälen menschlicher Herzzellen].

Diese Vorstellung scheint durch molekularbiologische Untersuchungen gestützt zu werden. Der Sulfonylharnstoffrezeptor ist kloniert worden [10], und es wurde gezeigt, daß der Sulfonylharnstoff-empfindliche K_{ATP}-Kanal aus einem inward rectifier K^+-Kanal (Kir6.2) und aus einem Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR1) aufgebaut ist [11]. Inagaki et al. [12] isolierten eine cDNA für einen neuen Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR2A) aus dem Gehirn von Ratten. Die mRNA für SUR2A wird in hohen Konzentrationen auch im Herzen exprimiert. Die Koexpression von SUR2A und dem inward rectifier K^+-Kanal Kir6.2 in COS1-Zellen ergab K_{ATP}-Kanäle, die im Vergleich zum SUR1/Kir6.2-Kanal (dem K_{ATP}-Kanal der B-Zelle des Pankreas) weniger empfindlich gegenüber Glibenclamid (einem Sulfonylharnstoff der zweiten Generation) waren.

Tabelle 1
Speziesunterschiede in der Expression von K^+-Kanälen in ventrikulären Herzzellen

	I_{K1}	$I_{K(ATP)}$	I_{to}	I_{Kr}	I_{Ks}
Maus	+	+	+	+	+
Ratte	+	+	+		
Meerschweinchen	+	+		+	+
Kaninchen	+	+	+	+	
Katze	+	+	+	+	
Hund	+	+	+	+	+
Mensch	+	+	+	+	+

+ zeigt die Expression des entsprechenden Kaliumstroms (obere Reihe) in Ventrikelzellen der jeweiligen Spezies (linke Säule) an

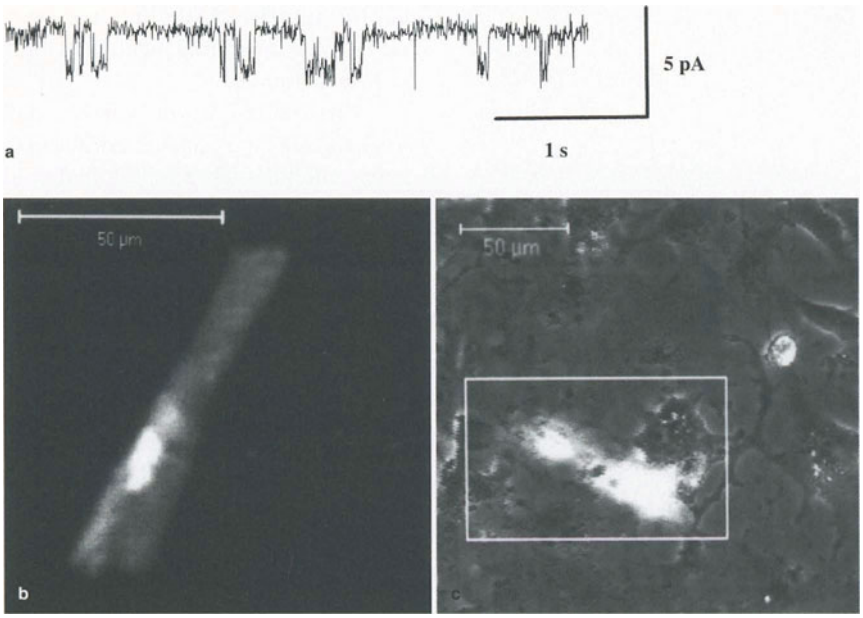


Abb. 2. ▲a **Die nach unten gerichteten Ausschläge zeigen die Öffnungen eines K_{ATP}-Kanals einer menschlichen Herzzelle des rechten Vorhofs (inside-out-Kofiguration der patch-clamp-Technik unter symmetrischen (150 mM) K^+-Konzentrationen, Pipettenpotential +40 mV).** b **Eine isolierte menschliche Herzzelle des rechten Vorhofs (die Darstellung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration wurde mit einem konfokalen Lasermikroskop (Anregungswellenlänge 488 nm, Emissionswellenlänge >515 nm) mit Fluo-3 als Ca^{2+}-Indikator durchgeführt).** C **Expression von grün-fluoreszierendem Protein (EGFP) in COS7-Zellen. Die Darstellung erfolgte mit einem konfokalen Lasermikroskop. EGFP-cDNA wird häufig als Reportergen für die Expression von K^+-Kanälen verwendet. Die Experimente wurden durchgeführt in Zusammenarbeit mit PD Dr. Henning, Deutsches Herzzentrum Berlin** (a **und** b), **und mit PD Dr. Rustenbeck, Institut für Klinische Biochemie, MH Hannover** (c)

Die vor kurzem beendete UK Prospective Diabetes Study [13] fand keinen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten, die entweder mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin behandelt wurden, und daher stützen die Daten dieser epidemiologischen Studie nicht die Vorstellung, daß Sulfonylharnstoffe unerwünschte Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem haben.

Torsades de Pointes Rhythmusstörungen

Torsades de Pointes (TdP)-Rhythmusstörungen (Spitzenumkehrtachykardien) zeigen sich im EKG als Tanzen der Kammerkomplexe um die isoelektrische Linie. Diese Rhythmusstörungen haben eine Frequenz von 150 bis 250 min^{-1} und gehen häufig spontan wieder in den Sinusrhythmus über. Diese Rhythmusstörungen rufen häufig keine oder nur schwache Symptome (z.B. Schwindel) hervor, können aber gelegentlich in Kammerflimmern mit letalem Ausgang übergehen.

„TdP-Rhythmusstörungen rufen häufig keine oder nur leichte Symptome hervor, können gelegentlich aber auch in Kammerflimmern mit letalem Ausgang übergehen."

Abbildung 1 (rechts) zeigt die Auslösung von TdP-Rhythmusstörungen durch Arzneimittel [Übersichtsarbeiten in 2, 14–16]. Normalerweise wird das AP von Herzzellen durch Öffnung von K^+-Kanälen beendet. Die für die Repolarisation erforderliche Zeit der Ventrikel kann als QT-Intervall im EKG gemessen werden. Beim angeborenen langen QT-Syndrom führt eine Dysfunktion kardialer K^+-Kanäle zu einem verlängerten AP. Arzneimittel, die kardiale K^+-Kanäle blockieren, können ebenfalls zu einer Verlängerung des APs führen. Eine verzögerte Repolarisation macht sich als verlängertes QT-Intervall im EKG bemerkbar. Bei verlängerten APs kommt es über Einwärtsströme (z.B. über spannungsabhängige L-Typ Ca^{2+}-Kanäle) zu frühen Nachdepolarisationen. Frühe Nachdepolarisationen können leichter in Purkinjefasern als im Arbeitsmyokard hervorgerufen werden. Frühe Nachdepolarisationen entstehen entweder während der Plateau-Phase (Phase 2) oder während der frühen Repolarisationsphase (Phase 3) des APs. Weil frühe Nachdepolarisationen durch das vorangehende AP ausgelöst werden, werden sie auch als getriggerte Aktivität bezeichnet. Frühe Nachdepolarisationen können zu TdP-Rhythmusstörungen führen.

Angeborenes langes QT-Syndrom

Das angeborene lange QT-Syndrom (idiopathic long QT syndrome, LQTS) kann zu TdP-Rhythmusstörungen und plötzlichem Tod bei Kindern führen. Das angeborene lange QT-Syndrom scheint für einen großen Teil der Fälle von plötzlichem Kindstod verantwortlich zu sein. Es wurde geschätzt, daß ca. die Hälfte der 8000 Fälle von plötzlichem Kindstod pro Jahr in den USA durch das angeborene lange QT-Syndrom hervorgerufen wird. Das angeborene lange QT-Syndrom scheint eine 10-Jahres-Mortalität von 50% zu haben.

Es gibt zwei Formen des angeborenen langen QT-Syndroms: das Jervell und Lange-Nielsen Syndrom mit autosomal rezessiver Vererbung und das Romano-Ward Syndrom mit autosomal dominanter Vererbung. Das Jervell und Lange-Nielsen Syndrom zeigt längere QT-Intervalle im EKG und hat eine schlechtere Prognose als das Romano-Ward Syndrom. Die Inzidenz des Jervell und Lange-Nielsen Syndroms beträgt ca. ein bis sechs Fälle/1 Million; dagegen ist die Inzidenz des Romano-Ward Syndroms erheblich größer (ca. ein Fall/10 000).

Charakteristisch für das angeborene lange QT-Syndrom sind Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG auf Werte von über 0,46 Sekunden.

Das angeborene lange QT-Syndrom resultiert aus Mutationen in Genen, die für kardiale Ionenkanäle kodieren.

Tabelle 2
QT-verlängernde Arzneimittel [16, 17; diese Tabelle ist nicht komplett]

Gruppe	Arzneimittel
Antiarrhythmika:	
Klasse IA:	Chinidin, Disopyramid, Procainamid
Klasse III:	Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Bretylium, Ibutilid, Sematilid, N-Acetylprocainamid
Klasse IV:	Bepridil, Lidoflazin, Prenylamin
Neuroleptika	
Phenothiazine:	Thioridazin, Chlorpromazin
Butyrophenone:	Haloperidol, Droperidol
andere Neuroleptika:	Pimozid
Antidepressiva:	Imipramin, Desipramin, Amitryptilin, Maprotilin, Doxepin
Antibiotika:	
Antimalariamittel	Chloroquin, Halofantrin
Azol-Antimykotika:	Itraconazol, Ketoconazol
andere:	Erythromycin, Spiramycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol,
Pentamidin	
Nichtsedierende Antihistaminika:	Terfenadin, Astemizol
Andere Arzneimittel:	Amantadin, Chloralhydrat, Cisaprid, Probucol, Ketanserin, Zimeldin, Terodilin, Trimetaphan, Pentamidin

Die Unterteilung des Romano-Ward Syndroms basiert auf den jeweils betroffenen mutierten Genen [Übersichtsarbeiten in 14 und 16]:

- I_{Ks}-Kanäle werden aus einer α-Untereinheit (kodiert durch KvLQT1) und einer β-Untereinheit (kodiert durch minK) gebildet. KvLQT1 ist auf Chromosom 11p15.5 lokalisiert, und Mutationen in KvLQT1 führen zu Typ 1 des angeborenen langen QT-Syndroms (LQTS1). Diese Mutationen üben einen dominant negativen Effekt aus, so daß es bei der Kombination von mutierten α-Untereinheiten mit normalen α-Untereinheiten zu einer Abnahme des Stroms durch I_{Ks}-Kanäle kommt. Mutationen in beiden KvLQT1-Allelen führen zum Jervell und Lange-Nielsen Syndrom. Das durch KvLQT1 kodierte Protein wird auch in der Stria vascularis des Innenohres exprimiert und kontrolliert dort die Endolymph-Homöostase, die für die Funktion des Gehörs wichtig ist. Dieses könnte erklären, daß das Jervell und Lange-Nielsen Syndrom mit Schwerhörigkeit assoziiert ist.
- Veränderungen der β-Untereinheit des I_{Ks}-Kanals führen zu Typ 5 des angeborenen langen QT-Syndroms (LQTS5). Diese Veränderungen werden durch Mutationen in minK hervorgerufen, das auf Chromosom 21q22.1 lokalisiert ist.
- HERG (human ether-a-go-go-related gene) wird im Herzen in hohem Ausmaß exprimiert. Der Name HERG resultiert aus der Ähnlichkeit in der Sequenz mit einem Gen für einen K^+-Kanal (ether-a-go-go, *eag*), das zuerst aus der Fruchtfliege Drosophila kloniert wurde. Mutationen in dem *eag* rufen Schütteln der Beine hervor, wenn die Fliegen mit Äther anästhesiert werden. HERG ist auf Chromosom 7q35–36 lokalisiert, und Mutationen in HERG führen zum Typ 2 des angeborenen langen QT-Syndroms (LQTS2).

Arzneimittel-induzierte TdP-Rhythmusstörungen

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung von Arzneimitteln, die QT-Intervallverlängerungen im EKG oder TdP-Rhythmusstörungen hervorrufen können [Übersichtsarbeiten in 16 und 17].

Die Inzidenz von durch Arzneimitteln hervorgerufenen TdP-Rhythmusstörungen ist bei Antiarrhythmika der Klassen IA und III am höchsten (ungefähr 1 bis 8%). Die Beobachtung, daß Amiodaron (ein Antiarrhythmikum der Klasse III) selten TdP-Rhythmusstörungen auslöst, kann dadurch erklärt werden, daß Amiodaron nicht nur K^+-Kanäle, sondern auch sowohl Ca^{2+}- und Na^+-Kanäle als auch β-Adrenorezeptoren blockiert.

„QT-Intervallverlängerungen im EKG oder TdP-Rhythmusstörungen können auch durch einige nicht Herzkreislauf-wirksame Arzneimittel hervorgerufen werden."

Unter bestimmten klinischen Situationen (siehe unten) können jedoch auch einige nicht Herzkreislauf-wirksame Arzneimittel QT-Intervallverlängerungen im EKG oder TdP-Rhythmusstörungen hervorrufen (Tabelle 2), allerdings mit niedrigeren Inzidenzen im Vergleich zu Antiarrhythmika der Klassen IA und III.

Übersicht 1
Risikofaktoren für durch Arzneimittel hervorgerufene Torsades de Pointes Rhythmusstörungen

- Herzkrankheiten: Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz
- angeborenes langes QT Syndrom
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- Bradykardie
- gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern
- weibliches Geschlecht

Risikofaktoren für durch Arzneimittel hervorgerufene TdP-Rhythmusstörungen

Übersicht 1 zeigt die wichtigsten Risikofaktoren für durch Arzneimittel hervorgerufene TdP-Rhythmusstörungen [Übersichtsarbeit in 14].

- Bestimmte Herzkrankheiten wie Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz scheinen zu einer verringerten Expression von K^+-Kanälen des Herzens und somit zu verlängerten APs zu führen.
- Das Vorhandensein des angeborenen langen QT-Syndroms ist ein Risikofaktor für durch Arzneimittel hervorgerufene TdP-Rhythmusstörungen.
- Die Abhängigkeit der Leitfähigkeit des I_{Kr} von der extrazellulären K^+-Konzentration kann die Beobachtung erklären, daß Hypokaliämie ein wichtiger Risikofaktor für die Auslösung von TdP-Rhythmusstörungen ist. Bei Abnahme der extrazellulären K^+-Konzentration nehmen die Auswärtsströme durch die HERG-kodierten I_{Kr}-Kanäle ab. Außerdem verstärkt eine Abnahme der extrazellulären K^+-Konzentration das Ausmaß der durch Arzneimittel ausgelösten Blockade von I_{Kr}.
- Bradykardie verlängert APs durch eine vollständigere Inaktivierung von I_K. Außerdem wird das Ausmaß der Blockade von I_K durch Arzneimittel bei niedrigeren Herzfrequenzen verstärkt (dieses Verhalten wird als „reverse use-dependency" bezeichnet); deshalb ist Bradykardie ein wichtiger Risikofaktor für durch Arzneimittel hervorgerufene TdP-Rhythmusstörungen.
- Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Arzneimittel, die das QT-Intervall im EKG verlängern können, sollte vermieden werden.
- Bei Frauen ist im Vergleich zu Männern die Repolarisation im Herzen verlängert, so daß Frauen im Vergleich zu Männern ein längeres QT-Intervall im EKG haben. Durch Arzneimittel ausgelöste TdP-Rhythmusstörungen sind bei Frauen häufiger als bei Männern. Dieses könnte dadurch erklärt werden, daß die Expression von delayed rectifier K^+-Kanälen (I_K) im Herzen durch das hormonale Milieu beeinflußt wird.
- Es stellt sich die Frage, ob es Mutationen in K^+-Kanälen im Herzen gibt, die per se keine klinischen Symptome auslösen, und die sich erst bei Behandlung mit QT-Intervallverlängernden Arzneimitteln mit Rhythmusstörungen manifestieren.

Regulatorische Maßnahmen

Im Mai 1996 entschied sich der CPMP, eine ad hoc Gruppe von Experten zu berufen, die sich mit der vorklinischen und klinischen Prüfung von Präparaten befassen sollte, um Arzneimittel, die QT-Intervallverlängerungen im EKG auslösen können, zu identifizieren und um Vorschläge zum sicheren therapeutischen Einsatz dieser Arzneimittel zu machen. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe sind in dem „Points to Consider document: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products" zusammengefaßt [18].

Übersicht 2

Points to consider in the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products (CPMP/986/97) [18]

- As part of the safety assessment of any new active substance (NAS), ... *in vitro* electrophysiological studies should now be undertaken as part of this screening programme. These studies should be conducted prior to first use in humans and they should be carried out in suitable preparations.
- It is recommended to use ... an appropriate species, e.g. rabbit, guinea pig, dog or pig, but other species may be used as long as it is ensured that the ion channels in the tissue used correspond to those contributing to repolarization in human cardiac tissue. Preparations that have been used most frequently include papillary muscle and Purkinje fibres.
- Using appropriate stimulation frequencies, these studies should carefully explore the reverse rate dependency of an effect on action potential duration (APD).
- The drug concentrations tested should be justified and should cover and well exceed the anticipated maximal therapeutic plasma concentrations.
- The effect of the drug on APD at 90% repolarization (APD_{90}), appearance of early after-depolarizations and subsequent triggered activities are particularly relevant in the context of proarrhythmic prolongation of QT interval.
- If there is evidence of QT interval prolongation, change in T wave morphology, increases of APD or induction of early after-depolarizations, additional ... *in vitro* electrophysiological studies are recommended, either before or in parallel with early clinical studies. In some cases, further development of the NAS may not be justified.
- These additional studies ... provide an opportunity of investigating the risk factors for TdP that cannot adequately be studied *in vivo* in humans. Such risk factors include hypokalaemia, myocardial ischemia, bradycardia, and concurrent administration of other drugs known to prolong the QT interval.
- Comparison should be made to marketed compounds known to affect the APD and QT interval, using (where possible) compounds having structural similarities to the NAS and/or having similar therapeutic indications.
- Further in vitro testing should be considered to identify the subtype of the ion channel(s) involved.
- To facilitate the interpretation of the *in vitro/in vivo* preclinical findings and their clinical relavence, it may be necessary to take into account additional characteristics of the NAS e.g. the extent of its protein binding.
- Whenever the main metabolite(s) in humans have been identified, a carefully reasoned assessment should be made whether these metabolites should be evaluated for their proarrhythmic potential.

Die Hauptthemen hinsichtlich der vorklinischen Untersuchungen, wie in diesem Dokument erwähnt, sind in der Übersicht 2 gezeigt.

„Da unterschiedlichste Arzneimittel TdP-Rhythmusstörungen auslösen können, scheinen entsprechende elektrophysiologische Untersuchungen bei jeder neuen Substanz notwendig zu sein."

Durch Arzneimittel hervorgerufene Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG sind nicht selten. Dennoch ist es unwahrscheinlich, daß TdP-Rhythmusstörungen während der Entwicklung eines Arzneimittels beobachtet werden, da die klinischen Studien an einer relativ geringen Anzahl gesunder Probanden und Patienten durchgeführt werden. Die Beobachtung, daß TdP-Rhythmusstörungen während der klinischen Studien zu einem neuen Arzneimmittel nicht auftreten, bietet keine Gewähr, daß ventrikuläre Rhythmusstörungen nicht doch auftreten, wenn viele Patienten mit dem Arzneimittel nach Zulassung dieses Arzneimittels behandelt werden. Da Arzneimittel mit unterschiedlichen chemischen Strukturen und mit unterschiedlichen therapeutischen Indikationen TdP-Rhythmusstörungen auslösen können, scheint es notwendig zu sein, daß jede neue Wirksubstanz in in vitro elektrophysiologischen Studien getestet wird.

Die Wahl des geeigneten in vitro elektrophysiologischen Modells ist eine schwierige Aufgabe, und jedes in vitro elektrophysiologische Modell hat seine eigenen Vor- und Nachteile:

- Isolierte Herzzellen von Tieren sind leicht verfügbar. Jedoch werden die unterschiedlichen Sybtypen von K^+-Kanälen speziesspezifisch in ventrikulären Herzzellen exprimiert (Tabelle 1). Des weiteren muß die Pharmakologie kardialer K^+-Kanäle von Tieren nicht mit der Pharmakologie kardialer K^+-Kanäle vom Menschen übereinstimmen. Zum Beispiel ist der I_{Kr}-Kanal des Rindes (kodiert durch bovine eag, BEAG) ca. 100fach weniger empfindlich gegenüber dem Klasse III Antiarrhythmikum Dofetilid als der I_{Kr}-Kanal des Menschen (kodiert durch HERG) [19].
- In vitro elektrophysiologische Untersuchungen an menschlichen ventrikulären Herzzellen scheinen die höchste Relevanz zu haben. Jedoch sind menschliche ventrikuläre Herzzellen offensichtlich nicht leicht verfügbar, und die Messung von Strömen durch I_{Kr}- und I_{Ks}-Kanäle in diesen Zellen ist nicht einfach [20].
- Die Expression menschlicher kardialer K^+-Kanäle in Säugerzellen ist ein gängiges Verfahren. Jedoch beeinflußt das Expressionssystem möglicherweise die Pharmakologie der K^+-Kanäle, und zytosolische Bestandteile, die die Aktivität von K^+-Kanälen modulieren, können zwischen dem verwendeten Expressionssystem und den menschlichen ventrikulären Herzzellen unterschiedlich sein. Zum Beispiel treten nach Expression von HERG in Frosch-(Xenopus)Oozyten Ströme auf, die in ihren biophysikalischen Eigenschaften den I_{Kr}-Strömen ähneln, allerdings zeigen die durch HERG in Frosch-Oozyten kodierten K^+-Ströme nicht die für die nativen I_{Kr}-Kanäle charakteristische Empfindlichkeit gegenüber Dofetilid. Dagegen zeigen durch HERG in einer menschlichen embryonalen Nierenzellinie kodierte Kanäle die pharmakologischen Eigenschaften der nativen I_{Kr}-Kanäle, nämlich eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Dofetilid.

Alle Arzneimittel, die TdP-Rhythmusstörungen hervorrufen können, blockieren I_{Kr}-Kanäle [14]. Deshalb scheint eine möglichst frühzeitige Untersuchung auf mögliche Wirkungen neuer Wirksubstanzen auf APs von Herzzellen, die I_{Kr} exprimieren, und/oder auf durch HERG kodierte K^+-Kanäle bei der Entwicklung von neuen Arzneimitteln notwendig zu sein (Tabelle 4).

Die Bezeichnung „reverse use-dependency" beschreibt die Beobachtung, daß die Blockade von I_{Kr}-Kanälen durch niedrige Herzfrequenzen verstärkt wird, und deshalb sollten in vitro elektrophysiologische Untersuchungen auch bei niedrigen Stimulationsfrequenzen durchgeführt werden. Die Modulation der Leitfähigkeit von I_{Kr}-Kanälen durch die extrazelluläre K^+-Konzentration kann erklären, warum Hypokaliämie ein wichtiger Risikofaktor für die Auslösung von TdP-Rhythmusstörungen ist, und deshalb sollten einige in vitro elektrophysiologische Untersuchungen auch in Anwesenheit einer niedrigen K^+-Konzentration in der Badlösung durchgeführt werden.

Mehrere Mitglieder einer Arzneimittelgruppe gleicher therapeutischer Indikation scheinen das Potential zu haben, QT-Intervallverlängerungen im EKG und TdP-Rhythmusstörungen auszulösen (Tabelle 2). Dieses Potential scheint jedoch bei manchen Mitgliedern derselben Arzneimittelgruppe unterschiedlich zu sein. Dieses unterschiedliche Potential kann mit in vitro elektrophysiologischen Untersuchungen näher abgeklärt werden.

Da die meisten in vitro elektrophysiologischen Untersuchungen in der Abwesenheit von Proteinen in der Badlösung durchgeführt werden, sollten die in vitro wirksamen Konzentrationen mit den in vivo therapeutisch effektiven freien Plasmakonzentrationen verglichen werden.

Die in dem CPMP-Dokument erwähnten regulatorischen Maßnahmen sind [18]:

„The overall risk benefit assessment of a NAS (new active substance) that prolongs QT interval will depend on consideration of the following factors:

- *The safety risks presented by the drug relative to its therapeutic potential.*
- *The availability of clinically effective alternatives with a more favourable safety profile.*
- *Detailed consideration of these factors will enable a final decision regarding the licensing of a medicinal product and where appropriate, the conditions for clinical use to be included in the SPC."*

Wenn bei den in vitro elektrophysiologischen Untersuchungen die neue Wirksubstanz entweder Verlängerungen des APs oder eine Blockade von K^+-Kanälen in geeigneten Modellen und bei relevanten Konzentrationen zeigt, dann bleiben in Abhängigkeit von der therapeuti-

schen Indikation und von therapeutischen Alternativen zwei Möglichkeiten:

1. Eine weitere Entwicklung der neuen Wirksubstanz ist möglicherweise nicht gerechtfertigt.
2. Die folgenden Risikofaktoren, die für die Auslösung von TdP-Rhythmusstörungen prädisponieren, sollten bei weiteren klinischen Studien berücksichtigt werden:

- Herzkrankheiten
- angeborenes langes QT-Syndrom
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- Bradykardie
- die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Arzneimittel, die das QT-Intervall im EKG verlängern.

Danksagung. Wir danken Frau G. Ziegler und Frau D. Grube für die Erstellung des Manuskriptes.

Literatur

1. Rees S, Curtis MJ (1996) **Which cardiac potassium channel subtype is the preferable target for suppression of ventricular arrhythmias?** Pharmacol Ther 69: 199–217
2. Sanguinetti MC, Keating MT (1997) **Role of delayed rectifier potassium channels in cardiac repolarization and arrhythmias.** News Physiol Sci 12: 152–157
3. Noma A (1983) **ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle.** Nature 305: 147–148
4. Zünkler BJ, Lenzen S, Männer K, Panten U, Trube G (1988) **Concentration-dependent effects of tolbutamide, meglitinide, glipizide, glibenclamide and diazoxide on ATP-regulated K^+ currents in pancreatic B-cells.** Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 337: 225–230
5. Nichols CG, Lederer WJ (1991) **Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system.** Am J Physiol 261: H1675–H1686
6. Wilde AAM, Janse MJ (1994) **Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis.** Cardiovasc Res 28: 16–24
7. University Group Diabetes Program (1970) **A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results.** Diabetes 19 [Suppl 2]: 789–830
8. Huupponen R (1987) **Adverse cardiovascular effects of sulphonylurea drugs. Clinical significance.** Med Toxicol 2: 190–209
9. Zünkler BJ, Henning B, Ott T, Hildebrandt AG, Fleck E (1997) **Effects of tolbutamide on ATP-sensitive K^+ channels from human right atrial cardiac myocytes.** Pharmacology & Toxicology 80: 69–75
10. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement IV JP, Boyd III AE, Gonzalez G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA (1995) **Cloning of the ß cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion.** Science 268: 423–426
11. Inagaki N, Gonoi T, Clement IV JP, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J (1995) **Reconstitution of I_{KATP}: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor.** Science 270: 1166–1170
12. Inagaki N, Gonoi T, Clement IV JP, Wang C-Z, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S (1996) **A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels.** Neuron 16: 1011–1017
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** Lancet 352: 837–853
14. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent M (1996) **Multiple mechanisms in the long-QT syndrome: Current knowledge, gaps and future directions.** Circulation 94: 1996–2012
15. Keating MT, Sanguinetti MC (1996) **Molecular genetic insights into cardiovascular disease.** Science 272: 681–685
16. Ackerman MJ (1998) **The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart.** Mayo Clin Proc 73: 250–269
17. Eckardt L, Haverkamp W, Borggrefe M, Breithardt G (1998) **Experimental models of torsade de pointes.** Cardiovasc Res 39: 178–193
18. CPMP/986/96 (1997) **Points to consider: The assesssment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products.**
19. Ficker E, Jarolimek W, Kiehn J, Baumann A, Brown AM (1998) **Molecular determinants of dofetilide block of HERG K^+ channels.** Circ Res 82: 386–395
20. Li G-R, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S (1996) **Evidence for two components of delayed rectifier K^+ current in human ventricular myocytes.** Circ Res 78: 689–696

G. T. Werner, unter Mitarbeit von C. Emminger und H. Krämer

Kleine Touristik- und Tropenmedizin

4. Völlig n. bearb. Aufl.; Stuttgart: WVG 1999. 160 S., 48 Abb., 63 Tab., (ISBN 3-8047-1636-9), Paperback, DM 42,-

Mit der zunehmenden Zahl von deutschen Fernreisenden in tropische Länder gewinnt die reisemedizinische Beratung immer mehr an Bedeutung. Der in seiner vierten Auflage erschienene und völlig neu bearbeitete Ratgeber „Kleine Touristik- und Tropenmedizin" wendet sich in erster Linie an Ärzte und Apotheker, ist aber auch für den Laien gut verständlich. In 17 übersichtlich gegliederten und durch zahlreiche Tabellen und Abbildungen anschaulich gestalteten Kapiteln werden die wichtigsten Hintergrundinformationen zu klimatisch bedingten Gesundheitsstörungen, Durchfallerkrankungen, Darmparasiten, klassischen Tropenkrankheiten, sexuell übertragbaren Krankheiten, Hauterkrankungen sowie Gefahren durch Gifttiere gegeben und Prophylaxe- und Therapiemöglichkeiten aufgeführt. In knapper Form werden auch die Krankheitsbilder und die Epidemiologie impfpräventabler Krankheiten und notwendige und mögliche Impfungen dargestellt. Weitere Kapitel fassen Vorsichtsmaßnahmen für Schwangere und Kinder bei Reisen in tropische Länder und gesundheitliche Risiken beim Tauchen und in großen Höhen zusammen. Kritisch bei diesem ansonsten sehr nützlichen und empfehlenswerten Ratgeber ist anzumerken, daß beim Kapitel „Impfungen" die Hinweise in den Tabellen nicht immer mit dem Text übereinstimmen. So wird in den Tabellen z.B. noch der Polio-Schluckimpfstoff aufgeführt, obwohl die STIKO seit März 1998 die Impfung mit dem inaktivierten Totimpfstoff empfiehlt. Auch müßte inzwischen bekannt sein, daß das Bundesgesundheitsamt (BGA) aufgelöst wurde und Sera und Impfstoffe vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen werden (S. 121).

S. Reiter (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 639–642 © Springer-Verlag 1999

U. Langen · Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Die Anwendung der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung auf Arzneimittel

Zusammenfassung

Die FCKW-Halon-Verbots-Verordnung regelt das Verbot von Fluorchlorkohlenwasserstoffen auch in Arzneimitteln. Ausnahmen können z.Zt. noch unter bestimmten Bedingungen erteilt werden. Ersetzt werden diese Treibmittel in Zukunft durch halogenierte Fluorkohlenwasserstoffe, die außer der besseren Umweltverträglichkeit oft auch noch spezielle Vorteile für die Patienten aufweisen. Weitere Alternativen wie Propan oder Isobutan sind denkbar. Der endgültige Ausstieg aus den FCKW in Arzneimitteln wird durch ein Strategiepapier der Europäischen Gemeinschaft vorbereitet.

Schlüsselwörter

FCKW-Halon-Verbots-Verordnung · Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) · (Halogenfluorkohlenwasserstoffe (HFKW) · Treibmittel · Arzneimitteltherapie

Die FCKW-Halon-Verbots-Verordnung und ihre Umsetzung für Arzneimittel

Die Verordnung zum Verbot von bestimmten die Ozonschicht abbauenden Halogenkohlenwasserstoffen (FCKW-Halon-Verbots-Verordnung) [1] ist die nationale Grundlage für das FCKW-Verbot in Arzneimitteln. Diese Verordnung trat 1991 in Kraft und verbietet generell die Herstellung sowie das In-den-Verkehr-bringen von Druckgaspackungen, die bestimmte genannte Stoffe mit einem Massengehalt von mehr als eins vom Hundert enthalten. Diese Bedingungen werden von allen in Arzneimitteln verwendeten FCKW eingehalten, so daß das Verbot für alle FCKW-haltigen Arzneimittel gültig ist.

In der Verordnung für Arzneimittel wird allerdings eine Sonderregelung getroffen, indem das Verbot für ungültig erklärt wird, „soweit zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung eine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz besteht, jedoch nur bis zur Entscheidung über die Verlängerung dieser Zulassung. Das Bundesgesundheitsamt kann auf Antrag im Rahmen der Entscheidung über die Zulassung oder die Verlängerung der Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz befristete Ausnahmen von dem Verbot (...) zulassen, wenn es sich um Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender Gesundheitsstörungen handelt und der Einsatz der (...) genannten Stoffe zwingend erforderlich ist".

„Das FCKW-Verbot ist auch für Arzneimittel gültig. Ausnahmeregelungen gelten vorerst nur bis Ende 1999 für Dosieraerosole zur Behandlung obstruktiver Lungenerkrankungen."

Die heutige Grundlage für Entscheidungen des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) über Ausnahmegenehmigungen von der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung bildet der sogenannte „essential use"-Status. Dieser wird von einer Arbeitsgruppe von UNEP (United Nations Environmental Program) definiert, diese Definition wurde wiederum von der EU (European Union) übernommen. Die Definition bezeichnet diejenige Gruppe von Arzneimitteln, für die eine Ausnahmegenehmigung erteilt werden kann, d.h. die Arzneimittel, die beide Bedingungen der Verordnung erfüllen, die zur Be-

Dr. Ute Langen
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10–11, D-13353 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 639–642 © Springer-Verlag 1999

U. Langen

Implementation of the federal law on the prohibition of CFCs (FCKW-Halon-Verbots-Verordnung) regarding inhalational drug therapy

Summary

The prohibition of CFC's (Chlorofluorocarbons) is also valid for drugs in principle. At present – under special conditions – exceptions from the prohibition can be granted. In future the CFCs will be replaced by HFAs (Hydrofluoroalcanes). HFAs are known to be better tolerated environmentally, but they also show additional therapeutical advantages. Other alternative propellants could be developed. The final phase-out of CFCs is prepared by a strategy paper of the European Community.

Key words

Chlorofluorocarbons (CFCs) · Hydrofluoroalcanes (HFAs) · Propellants · Drug therapy

handlung schwerwiegender Gesundheitsstörungen dienen und bei denen der Einsatz von FCKW zur Anwendung zwingend erforderlich ist.

Bekanntmachungen des BfArM regeln die Bedingungen für eine Ausnahmegenehmigung: Die neueste ist die „Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln – Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung – vom 10.12.1998 [2]. Geregelt ist, daß alle Arzneimittel, die ausschließlich zur Behandlung von Asthma und sonstigen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mittels dosierbarer Inhalationsapparate bestimmt sind, zunächst bis zum 31.12.1999 auf Antrag eine Ausnahmegenehmigung erhalten können. Bereits zugelassene Arzneimittel waren durch die FCKW-Halon-Verbots-Verordnung bis zur Entscheidung über die Verlängerung dieser Zulassung von dem FCKW-Verbot ausgenommen. Da das Inkrafttreten der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung aber mehr als fünf Jahre her ist und Verlängerungsanträge alle fünf Jahre gestellt werden müssen, betrifft das Verbot inzwischen auch alle zugelassenen Arzneimittel. Über weitere Fristverlängerungen wird ebenfalls von der UNEP entschieden werden. Bisherige Fristverlängerungen bewegten sich im Rahmen von ein bis zwei Jahren. Die Entscheidungen der Arbeitsgruppe wurden bisher von der EU und somit auch dem BfArM übernommen.

Häufige Fragen zur Erteilung einer Ausnahmegenehmigung von der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung

Fragen, die dem BfArM in diesem Zusammenhang oft gestellt werden, betreffen zwei Bereiche: zum einen den Bereich der Importerlaubnis für FCKW-haltige Arzneimittel, zum anderen Fragen der Studienplanung mit FCKW-haltigen Arzneimitteln.

Der Import von FCKW-haltigen Arzneimitteln ist automatisch verboten, da die FCKW-Halon-Verbots-Verordnung auch das In-den-Verkehr-bringen von FCKW einschließt, sofern keine Ausnahmegenehmigung vorliegt. Eine solche kann nur auf Antrag erteilt werden und ist an die o.g. Bedingungen gebunden. Eindeutig können daher auf Antrag FCKW-haltige Dosieraerosole, die ausschließlich der Therapie von Asthma bronchiale und/oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen dienen, importiert werden, während alle Arzneimittel, die nicht der Behandlung schwerwiegender Gesundheitsstörungen dienen und bei denen der Einsatz von FCKW zur Anwendung nicht zwingend erforderlich ist, eindeutig gegen die FCKW-Halon-Verbots-Verordnung verstoßen.

Dazwischen bleibt eine Zone des Ermessensspielraumes. Ein Beispiel: Das BfArM hat sich auf Anfrage gegenüber einem Wunsch zum Import eines FCKW-haltigen Adrenalin Dosieraerosoles positiv geäußert. Dieses Arzneimittel dient der Sofortbehandlung eines beginnenden allergischen Schocks, z.B. nach Insektenstichen, und damit der Behandlung einer schwerwiegenden Gesundheitsstörung. Der Einsatz von FCKW bei diesem Arzneimittel ist insofern zwingend erforderlich, als kein anderes inhalatives Adrenalin-haltiges Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Es bleibt jedoch zu bedenken, daß dieses Arzneimittel auch auf dem europäischen Markt nur noch für sehr begrenzte Zeit verfügbar sein wird und daß grundsätzlich andere Alternativen zur Behandlung dieser Erkrankung zur Verfügung stehen.

Weitere Fragen wurden zu Studienplanungen im Bereich von Langzeitstudien gestellt, bei denen FCKW-haltige Arzneimittel oder Placebos eingesetzt werden sollen und wo die Studiendauer die aktuelle Dauer für eine mögliche Ausnahmegenehmigung überschreitet. Bei Arzneimittel kann hier grundsätzlich nur dann positiv entschieden werden, wenn für das Arzneimittel überhaupt eine Ausnahmegenehmigung vorliegt. Ist dessen Verwendung insbesondere in Hinblick auf den FCKW-Gehalt medizinisch inhaltlich begründet, dann ist es sinnvoll, die Verwendung für die geplante Studiendauer zu genehmigen. Die Verwendung FCKW-haltiger Place-

bos ist nur noch dann begründbar, wenn die Studie FCKW-haltige Verum-Arzneimittel untersuchen muß. Es ist eine Tatsache, daß insbesondere die in der inhalativen Einnahme von Arzneimitteln sehr erfahrenen Asthmapatienten FCKW-haltige von HFKW-(Halogen-Fluorkohlenwasserstoff) haltigen Dosieraerosolen durch den unterschiedlichen Kältereiz und den differierenden Sprühstoß unterscheiden können und dann die notwendige Verblindung einer solchen Studie nicht mehr zu gewährleisten wäre.

Alternative Treibmittel und ihre Zulassung als Hilfsstoff in Arzneimitteln

Welche Alternativen zu den FCKW stehen schon zur Verfügung? Auf dem Markt verfügbar sind Dosieraerosole, die HFA (Hydrofluoroalkane) 134a – genannt Norfluran – und solche, die HFA 227 – genannt Apafluran – enthalten. Der Vorteil dieser Halogenfluorkohlenwasserstoffe ist, daß sie durch das Fehlen von Chloratomen keinen Ozon-zerstörenden Effekt mehr ausüben. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, daß von ihnen ein Anteil am Treibhauseffekt geleistet wird und daß das langfristige Verbot auch dieser Stoffe für das Jahr 2030 von UNEP zumindestens schon einmal diskutiert worden ist.

Um die Zulassung für Arzneimittel, die diese beiden alternativen Treibmittel enthalten, zu erleichtern und im Sinne des Umweltschutzgedankens die Verfahren zu beschleunigen, wurden von der EU große Anstrengungen unternommen und neue Wege geöffnet. Während normalerweise nur eine EU-weite Beurteilung von Arzneimitteln bzw. deren Wirkstoffen möglich ist, wurde hier den Konsortien, die HFA 227 und 134a entwickeln, ermöglicht, einen data-file einzureichen, der noch vor Abschluß der Entwicklung von Arzneimitteln mit diesen Hilfsstoffen deren Begutachtung inkl. einer Votierung durch die EU ermöglichen sollte. Diese data-files enthalten Daten zur Qualität, Toxikologie, Pharmakokinetik und -dynamik und auch erste klinische Sicherheitsdaten zu den Treibmitteln. Einzelne Hersteller, die Mitglieder der Konsortien sind oder aber deren Erlaubnis dazu erwirkt haben, können für die Zulassung ihrer Arzneimittel auf diese bestehenden data-files verweisen und müssen vorliegende Daten nicht erneut einreichen. Selbstverständlich wurde bei diesem erleichterten Verfahren darauf geachtet, daß die Anwendungssicherheit und die Wirksamkeit der Arzneimittel nach FCKW-Austausch gewährleistet ist und weiterhin sein wird. Die Note for Guidance „Replacement of CHLOROFLUOROCARBONS (CFCs) in metered dose inhalation products" enthält konkrete Hinweise für die Antragsteller, welche Ansprüche an die Dokumentation für Arzneimittel nach FCKW-Austausch gestellt werden.

„Alternative Treibmittel für Dosieraerosole stehen zur Verfügung, sie sind ökologisch weniger bedenklich und mit ihnen konnte in vielen Fällen die Depositionsrate der Wirkstoffe in der Lunge gesteigert werden."

Für den klinischen Teil der Zulassungsdokumentation bedeutet dies, daß die Wirksamkeit der umformulierten Arzneimittel im Verhältnis zu den bisherigen durch therapeutische Äquivalenzstudien belegt sein muß, die Sicherheit sowohl der neuen Treibmittel, als auch der neuen Arzneimittel insgesamt muß untersucht werden. Die Sicherheit der neuen Treibmittel zu untersuchen bedeutet dabei die Durchführung von Langzeitsicherheitsstudien, d.h. nach Definition der entsprechenden Richtlinien, daß mindestens 100 Patienten über ein Jahr mit dem neuen Arzneimittel behandelt worden sein müssen oder 300–600 Patienten über ein halbes Jahr. Hierbei spielt aber nicht nur die Sicherheit der neuen Treibmittel alleine eine Rolle. Oft mußten auch die weiteren Hilfsstoffe wie Lösungsvermittler, Stabilisatoren u.a. ausgetauscht werden, um die Umformulierung technisch möglich zu machen. Daher wurde festgelegt, daß Langzeitsicherheitsstudien für jede identische Zusammensetzung aller Hilfsstoffe (dies wird „excipient mix" genannt) nur einmal untersucht werden muß. Auch hier wurde also den Herstellern die Möglichkeit gegeben, auf bereits vorgelegte Daten zu verweisen und damit Zeit und Kosten zu sparen, ohne die Sicherheitsprüfungen einzuschränken. Ist die Sicherheit eines „excipient mix" einmal belegt, so müssen mit diesem „mix" formulierte Arzneimittel pro Wirkstoff wiederum eigene Sicherheitsstudien vorlegen, die eine Interaktion zwischen dem „excipient mix" und dem Wirkstoff ausschließen sollen. Solche Studien dauern in der Regel vier Wochen.

Die Verwendung der alternativen Treibmittel

Die sehr aufwendige Forschungsarbeit, die in den Austausch der FCKW durch die jetzt verfügbaren alternativen Treibmittel gesteckt wurde, hat außer dem Schutz der Umwelt auch für die Patienten Unterschiede mit sich gebracht. Im Zuge der erforderlichen technischen Umformulierung der Dosieraerosole konnte für eine Vielzahl der umformulierten Arzneimittel die sog. Depositionsrate der Wirkstoffe gesteigert werden. Wenn ein Sprühstoß eines Dosieraerosols eingeatmet wird, so erreicht nur ein bestimmter prozentualer Anteil der vom Gerät abgegebenen Wirkstoffmenge den Wirkort, d.h. die kleinen Lungenbläschen, die Alveolen und die kleinsten Verzweigungen der Bronchien, die Bronchiolen. Diesen prozentualen Anteil bezeichnet man als Depositionsrate, nur er trägt zur Wirksamkeit des Arzneimittels bei. Vom Rest der abgegebenen Wirkstoffmenge bleibt ein Großteil im Mund-Rachen-Raum des Patienten „hängen", wird dann verschluckt, im Magen-Darm-Trakt resorbiert und gelangt so in das Blut der Patienten, wo dieser Anteil dann zu Nebenwirkungen der Produkte beitragen kann. Eine höhere Depositionsrate ist daher für die Patienten von Vorteil. Bei herkömmlichen FCKW-haltigen Dosieraerosolen betrug die Depositionsrate ca. 10% und ließ sich nur durch die Benutzung großvolumiger, unhandlicher Spacer auf ca. 15% steigern. Inzwischen liegen die Daten von Dosieraerosolen mit Depositionsraten bis zu 40% vor.

Der zweite Vorteil für die Patienten liegt in dem bei den neuen Treibmitteln geringeren Kältereiz. Der Kältereiz der

Treibmittel kann bei der Inhalation die Patienten zum Husten reizen und auch so weit gehen, daß ein Bronchialkrampf, ein paradoxer Bronchospasmus auftritt. Solche Nebenwirkungen treten bei den meisten umformulierten Arzneimitteln in geringerer Häufigkeit als früher auf.

Zukunftsperspektiven

Die Entwicklung weiterer möglicher Alternativen, hier sind u.a. Propan oder Isobutan zu nennen, wird ebenfalls erwogen. Da inzwischen die ersten Arzneimittel mit alternativen Treibmitteln zugelassen sind – auch in den übrigen EU-Ländern – und weitere Anträge in der nächsten Zeit erwartet werden, bleibt nun die Aufgabe eine konkrete Strategie und Terminsetzung für die Durchsetzung des Verbotes der FCKW zu erarbeiten. Diese Arbeit hat die EU geleistet und im Oktober letzten Jahres ihre „Strategy for the phaseout of CFCs in metered dose inhalers" [3] veröffentlicht. Dieses sehr ausführliche Papier nennt Übergangsfristen und -bedingungen und stellt den Austausch so dar, daß Kategorien von Wirkstoffen gebildet werden sowie daß die gesamte Kategorie in ihrer FCKW-haltigen Form zu dem Zeitpunkt verboten wird, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind, so z.B. wenn mindestens zwei Wirkstoffe der Kategorie durch zwei verschiedene Hersteller als FCKW-freie Form zugelassen sind. Die zukünftige Umsetzung dieser Strategie wird den Ausstieg aus den FCKW auf dem Arzneimittelsektor weiter beschleunigen.

Literatur

1. **Verordnung zum Verbot von bestimmten die Ozonschicht abbauenden Halogenkohlenwasserstoffen (FCKW-Halon-Verbots-Verordnung).** Vom 6. Mai 1991. Bundesgesetzblatt, Jahrgang 1991, Teil I, S. 1090
2. **Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln – Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung –.** Vom 10. Dezember 1998. Bundesanzeiger Nr. 244, S. 17755
3. **Strategy for the phaseout of CFCs in metered dose inhalers** (auch in deutscher Übersetzung), KOM(98) 603 endg., Katalognummer: CB-CO-98–597-DE-C. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften

Buchbesprechung

J. Bircher, W. Sommer
Klinisch-pharmakologische Datensammlung

2. Auflage 1999. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 752 S., (ISBN 3-8047-1608-3), DM 136,-

Nur die umfassende Kenntnis der Arzneimittel ermöglicht eine Pharmakotherapie, die die Bezeichung rational verdient und einen möglichst großen Nutzen für den Patienten hat. Anspruch des Buches ist es, dem Arzt die nötigen Daten in komprimierter und systematischer Form in die Hand zu geben. Das Buch von Johannes Bircher und Waltraud Sommer hat einen besonderen Weg gesucht. Unter Verzicht auf die Angabe der Anwendungsgebiete und der pharmakologischen Eigenschaften werden Pharmakokinetik, Dosierung, unerwünschte Wirkungen und Interaktionen der wichtigsten Wirkstoffe dargestellt. Dieses Vorgehen bringt große Probleme mit sich. Die Wirkstoffmonographien, die unter der Überschrift „Datensammlung Generika" alphabetisch geordnet sind, werden ergänzt durch eine Auflistung von Markenpräparaten, wobei gelegentlich die Angaben der Monographie nur für eine bestimmte Darreichungsform zutreffen (Beispiel Cromoglycinsäure). Auch bei den Angaben zur Dosierung ist eine Gliederung nach Indikationen oft unerläßlich – wird auf sie verzichtet, können wenig nützliche Angaben wie 1 bis 100 mg/Tag resultieren (Prednison).
Der Abschnitt „Pharmakokinetik" beginnt mit dem Molekulargewicht, das sich in der Regel auf den pharmakologisch relevanten Grundkörper des Wirkstoffs bezieht. Wird differenziert, führt der Zwang zur Kürze leider dazu, daß der frisch geweckte Wunsch nach Information unbefriedigt bleibt. Bei Atropin ist die Molekularmasse der Base und die des Sulfates angegeben. Es bleibt jedoch unklar, auf welchen Wert sich die Dosisangaben beziehen und was die angeführten (ausschließlich oral anzuwendenden) Präparate enthalten. Da das Atropinsulfat eine doppelt so große Masse wie die Base hat, ist diese Angabe nicht nur von akademischem Interesse. Bei anderen Monographien (Morphin, Biperiden) werden unterschiedliche Salze gar nicht erwähnt.
Wer im folgenden Abschnitt lernt, daß die Bioverfügbarkeit von Butylscopolamin <2% ist, wird sich leicht überzeugen lassen, daß eine orale Anwendung wenig sinnvoll ist und zu therapeutischen Alternativen greifen. Das Verteilungsvolumen als reine Rechengröße wird nur wenigen nützlich sein, und mancher Leser wird ratlos vor der Angabe stehen, daß das Verteilungsvolumen von Mefloquin beim Gesunden 20 l/kg, beim Malariakranken aber nur 6 l/kg betragen soll.
Knapp und übersichtlich sind die Daten zur Elimination dargestellt und ermöglichen eine schnelle Einschätzung des Einflusses der Nierenfunktion auf die Eliminationsrate. Aber wem nützt die Angabe der therapeutischen Wirkspiegel von Histamin-H_2-Rezeptorenblockern?
Die Abschnitte zu den unerwünschten Wirkungen und Interaktionen sind übersichtlich gestaltet und informativ, jedoch sollten einige Unstimmigkeiten korrigiert werden (Omeprazol hat keinen Einfluß auf den Metabolismus von Ciclosporin; die Nebenwirkungen von Omeprazol finden sich identisch bei Pantoprazol, obwohl viele bei Pantoprazol nicht beschrieben sind); Dimeticon (besser wäre die Bezeichnung Simethicon) interagiert nicht mit Antazida; Fibrate haben keinen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit von Cholesterin-Synthesehemmstoffen (dieser Begriff findet sich bei den Interaktionen, während die Indikationsgruppe als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer bezeichnet wird).
Das Verzeichnis der Markenpräparate schließt die Monographien ab, wobei gelegentlich die fehlende Differenzierung den Nutzen aufhebt: Die Monographie Cromoglicinsäure bezieht sich nur auf die Inhalation. Im Markenverzeichnis finden sich aber auch Präparate zur oralen Anwendung und Augentropfen.
Um dieses Werk zu einer zuverlässigen Hilfe für den Arzt zu machen, bedarf es eines sorgfältigen Lektorats. Neben einigen inhaltlichen Fehlern sollten die Druckfehler, die auf fast jeder Seite zu finden sind (z.B. Bezafribrat, Probenicid, Bigemminus) eliminiert werden. Auch der unübliche Begriff „Fahrzeughinweis" sollte durch „Verkehrshinweis" ersetzt werden. Und schließlich: Das Bundesgesundheitsamt gibt es nicht mehr. Für die Arzneimittelzulassung ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zuständig.

Ch. Steffen (Berlin)

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 643–649 © Springer-Verlag 1999

G.-D. Burchard · Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Malariaschnelltests

Zusammenfassung

Die Untersuchung von Giemsa-gefärbten Blutausstrichen erlaubt es, die Diagnose einer Malaria mit hoher Sensitivität zu stellen. Die Anfertigung und Beurteilung parasitologischer Blutausstriche erfordert allerdings viel Erfahrung. Es sind deshalb andere diagnostische Methoden entwickelt worden und seit kurzem kommerziell verfügbar. Diese Methoden beruhen auf dem Nachweis von Antigenen im Blut. Histidine-rich protein 2, ein für *Plasmodium falciparum* spezifisches Antigen wird im ParaSight®-F Test (Becton Dickinson) und im ICT Malaria Pf® Test (ICT Diagnostics) nachgewiesen. Parasitenspezifische Laktatdehydrogenase bildet die Grundlage eines weiteren Tests, der von der Firma Flow Inc entwickelt wurde. Diese Malariaschnelltests wurden in einer Reihe von Studien evaluiert, Sensitivität und Spezifität liegen bei 90 bis 100%. Die Sensitivität ist bei geringer Parasitendichte niedriger. Allerdings wurden falsch-negative Testausfälle auch bei Patienten mit hoher Parasitämie beschrieben.

Schlüsselwörter

Malaria · Schnelltests · Histidine-rich protein 2 (HRP 2) · Plasmodien-spezifische Laktatdehydrogenase (pLDH)

Bis vor kurzem beruhte die Diagnose einer Malaria allein auf dem direkten mikroskopischen Nachweis der Plasmodien im Blut im dünnen und/oder dicken Blutausstrich. Ideal ist es, einen Tropfen Blut direkt auszustreichen, Heparin- oder EDTA-Blut ist jedoch ebenfalls geeignet. Die Plasmodien sind anhand ihrer charakteristischen Morphologie zu erkennen: Sowohl im „Dicken Tropfen" wie auch im Ausstrich erscheint das Chromatin der Zellkerne rot-violett und das Plasma blau. Der Blutausstrich erlaubt auch, die Plasmodien anhand ihrer Morphologie zu differenzieren, dieses ist notwendig, da die Therapie der verschiedenen Malariaformen unterschiedlich ist. Für die Feststellung der Plasmodien-Spezies ist auch die Morphologie der befallenen Erythrozyten von Bedeutung: Besondere Kennzeichen der Tertianaparasiten sind zunehmende Vergrößerung und Abblassung der roten Blutkörperchen und eine feine rosa Punktierung (Schüffner-Tüpfelung); von *Plasmodium falciparum* befallene Erythrozyten sind weder vergrößert noch getüpfelt, in einigen lassen sich bei kräftiger Färbung große rote Flecken von unregelmäßigem Umriß (Maurersche Fleckung) erkennen.

Der dicke Blutausstrich („Dicker Tropfen") hat den Vorteil, daß er eine Anreicherungsmethode darstellt, bei der pro Gesichtsfeld sechs- bis zehnmal mehr Parasiten als im dünnen Ausstrich vorhanden sind. Es wird im allgemeinen gefordert, daß 200 Gesichtsfelder im Dicken Tropfen (unter Öl-Immersion, Objektiv ×100, Okular ×6) durchgesehen werden, um die Aussage treffen zu können, daß zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Plasmodien nachweisbar waren, bzw. daß eine evtl. vorliegende Parasitämie geringer als 0,0002% (weniger als zwei parasitierte Erythrozyten auf 10^6 Erythrozyten) sein müßte. Werden beim Dicken Tropfen etwa 200 Blickfelder durchgemustert, entspricht dies 0,50 µl Blut, d.h. eine Parasitendichte von 2 bis 4 pro µl würde günstigenfalls noch erfaßt werden.

Während der Nachweis von Plasmodien im Blutausstrich das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis diese Erkrankung keineswegs aus. Zu Beginn einer Malaria können die Parasiten noch so spärlich sein, daß sie im Blutausstrich noch nicht nachweisbar sind. Bei starkem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria sollte der Plasmodiennachweis in sechs- bis 24stündigem Abstand noch mehrfach versucht werden. Dabei kann Blut unabhängig vom Fieberrhythmus abgenommen werden, da Plasmodien grundsätzlich jederzeit und keinesfalls nur während des Fieberanstiegs nachweisbar sind.

Der serologische Nachweis spezifischer Antikörper ist nicht zur Diagnose

PD Dr. med. Gerd-Dieter Burchard
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Bernhard-Nocht-Str. 74, D-20359 Hamburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 643–649 © Springer-Verlag 1999

G.-D. Burchard

Rapid tests for the diagnosis of malaria

Summary

The microscopic examination of Giemsa-stained blood films for the diagnosis of malaria is a highly sensitive technique. However, the expertise required is a major disadvantage. Recently, methods not dependent on microscopy have become commercially available. The use of an antigen-capture assay for the detection of histidine-rich protein 2, an antigen specific for *Plasmodium falciparum*, forms the basis of the *Para*Sight®-F (Becton Dickinson) and the ICT Malaria Pf® test (ICT Diagnostics). Parasite lactate dehydrogenase is the basis of another immunographic dipstick assay developed by Flow Inc. These currently available assays have been evaluated in a number of trials giving sensitivities and specificities of 90–100%. A decreased sensitivity is found in cases with low parasitemia. However, false-negative results have also been reported in patients with high parasite densities.

Key words

Malaria · Rapid tests · Histidine-rich protein 2 (HRP 2) · Parasite lactate dehydrogenase (pLDH)

einer akuten Malaria geeignet. Die genannten Probleme bei der mikroskopischen Malariadiagnostik haben in den letzten Jahren zur Entwicklung anderer Nachweismethoden geführt. Zum einen wurde versucht, die Sensitivität der Lichtmikroskopie durch Anreicherung der Parasiten und durch bessere Sichtbarmachung mittels Anfärbung mit fluoreszierenden Farbstoffen zu verbessern. Beispiele sind der QBC-Test (*quantitative buffy coat*), die Fluorochrom-Technik nach Kawamoto [2] und die Benzothiocarboxypurin (BCP)-Methode [3, 4]. Andere Methoden beruhen auf dem Nachweis spezifischer Moleküle wie z.B. von Antigenen oder Nukleinsäuren. Beim Nachweis von Nukleinsäuren läßt sich die Sensitivität durch den Einsatz der Polymerase-Kettenreaktion steigern.

„Die Anfertigung und Beurteilung parasitologischer Blutausstriche erfordert viel Erfahrung, die oft nur bei wenigen spezialisierten Ärzten und MTAs bzw. Institutionen vorhanden ist [1]."

Beschrieben wurde die Amplifikation verschiedener Gene wie z.B. der Gene des *circumsporozoite antigens* [5, 6], des *ring-infected erythrocyte surface antigens* [7, 8], der Dihydrofolatreduktase [9] oder des *merozoite surface antigens* [10] sowie der plasmodien-spezifischen ribosomalen RNA [11–13]. Als Schnelltests im engeren Sinne bezeichnet man aber jetzt diejenigen Methoden, die auf dem Nachweis parasiten-spezifischer Antigene beruhen.

Prinzip der Schnelltests

Es gibt Tests zum Nachweis des *histidine-rich protein II* (HRP-II) und zum Nachweis einer plasmodien-spezifischen Laktatdehydrogenase (pLDH).

Nachweis von HRP-2

Plasmodium falciparum synthetisiert mehrere Proteine, die größere Mengen an Histidin enthalten. Ein solches Protein ist das HRP-2. Es ist sequenziert und kloniert und wird aktiv als wasserlösliches Antigen aus infizierten Erythrozyten freigesetzt [14]. Große Mengen werden insbesondere während der Ruptur der Schizonten frei [15]. Das Antigen ist stabil, wie z.B. der Nachweis in 1450–5200 Jahre alten ägyptischen Mumien zeigt [16].

ParaSight-F Test

Der ParaSight®-F Test (Becton Dickinson, Cockeysville, Md., USA) benutzt einen Nitrozellulose-Glasfiber-Streifen, der murine IgG1 monoklonale Antikörper und Farbstoff-haltige Mikrokapseln enthält. Das Testergebnis kann mit dem bloßen Auge abgelesen werden, eine eingebaute Kontrolle zeigt an, ob der Test korrekt durchgeführt wurde. Ein weiterer Vorteil des Tests ist, daß er auch unter tropischen Bedingungen bei einer Temperatur von 37°C und 80%iger Luftfeuchtigkeit stabil ist, wie Untersuchungen in Daressalam gezeigt haben [17].

ICT Test

Der ICT Malaria P.f.® (ICT Diagnostics, Sydney, Australien) ist ebenfalls ein einfacher Papierstreifentest: Antikörper gegen HRP-2 sind an Gold-Kolloid gebunden und in den Teststreifen imprägniert. Ein Tropfen Blut wird auf den Teststreifen gebracht, wo das Blut hämolysiert und freiwerdendes HRP-2 sich mit den Antikörpern im Gold-Kolloid verbindet. Nachdem eine Pufferlösung auf den Teststreifen gegeben wird, bewegen sich das Blut und die markierten Antikörper auf dem Teststreifen nach oben und überqueren eine zweite Antikörperlinie. Im positiven Fall wird der HRP-2-Komplex mit den goldmarkierten Antikörpern auf der Membran festgehalten und ergibt eine rosa Linie (Abb. 1). In Deutschland wird der Test z.Zt. angeboten unter dem Handelsnamen RIDA® MalaQuick Kombi. Bei diesem Test wird zusätzlich eine Aldolase, die bei allen Plasmodien vorkommen soll, bestimmt.

HRP-2 persistiert nach Behandlung noch längere Zeit im Blut [18, 19]. Die Ursache für die Persistenz ist nicht genau geklärt, möglicherweise spielen lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe eine Rolle [20]. So hatten zwei Wochen nach Fansidar-Behandlung noch 10%

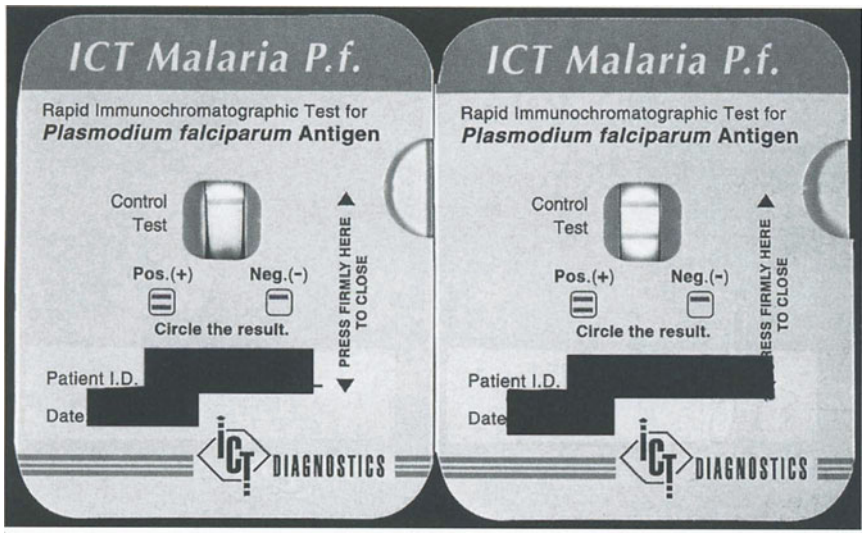


Abb. 1 ▲ **ICT Malaria P.F.® Papierstreifentest: *Links* ein negatives, *rechts* ein positives Untersuchungsergebnis**

der Patienten nachweisbares HRP-2 im Blut [21], was jedoch nicht als Hinweis auf eine noch bestehende Infektion gewertet werden kann. Im Gegensatz dazu wurde der Nachweis von HRP-2 zwei Wochen nach Artemether-Behandlung als Indikator für ein Therapieversagen angesehen [22].

Nachweis von pLDH

Die LDH der Plasmodien kann mittels des Substrats 3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid (APAD) von der menschlichen LDH abgegrenzt werden [23]. pLDH-basierte Tests stehen als semiquantitativer Streifentest (OptiMAL®, Flow Inc. Portland, OR, USA) und als quantitaver *capture ELISA* [24] zur Verfügung. Der ursprüngliche OptiMal-Test enthielt zwei monoklonale Antikörper, einer spezifisch für *P. falciparum*, und einer, der alle vier Plasmodien-Arten erkannte. Ein neuer OptiMAL-2 Test kann jetzt alle vier Plasmodien-Arten identifizieren.

Der Nachweis von pLDH bietet theoretisch Vorteile gegenüber dem HRP-2 Nachweis:

a) Der OptiMAL® Test erlaubt eine Differenzierung zwischen *P. falciparum* und anderen Plasmodien.
b) pLDH wird nur von lebenden Plasmodien gebildet und ist somit auch zur Therapiekontrolle geeignet.

Evaluation der Malariaschnelltests

ParaSight®-F Test

Sensitivität und Spezifität des ParaSight®-F Tests wurden in einer Reihe von Studien im Vergleich zur Mikroskopie evaluiert (Tabelle 1). Im allgemeinen wurde eine hohe Empfindlichkeit des Tests festgestellt. So betrug die Sensitivität in einer Studie in Kwa-Zulu/Natal 96,6%, Goldstandard war die Mikroskopie mit der Betrachtung von 800 Gesichtsfeldern [25] – üblicherweise empfohlen wird die Betrachtung von 200 Gesichtsfeldern [26]. Daten zur Empfindlichkeit im Vergleich zu PCR-Methoden liegen kaum vor. Bei Reisenden betrug die Sensitivität nur 88%, die Spezifität 97% im Vergleich zur PCR [27]. Falschpositive Befunde wurden bei Patienten mit Rheumafaktor-positiver Polyarthritis festgestellt [28].

ICT Malaria P.f.®-Test

Auch für den ICT Malaria P.f.®-Test wurde in verschiedenen Arbeiten eine hohe Sensitivität und Spezifität mitgeteilt. So ergab sich beim Vergleich mit der Mikroskopie in Indien eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 84,5%, wenn der Test von *field workers* benutzt wurde [29]. In späteren Arbeiten wurde allerdings eine etwas geringere Sensitivität gefunden (Tabelle 1).

OptiMAL®-Test

Mehrere Untersuchungen in Malaria-Endemiegebieten und bei Tropenrückkehrern haben für den OptiMAL® Test Sensitivitäten und Spezifitäten gefunden, die denen der HRP-2 Teste vergleichbar sind (Tabelle 2).

Vergleich verschiedener Schnelltests

Der ParaSight®-F Test und der ICT-Test wurden in einer Reihe von Studien miteinander verglichen (Tabelle 3). Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß keine signifikanten Unterschiede in der Empfindlichkeit gefunden wurden. Vergleiche zwischen HRP-Tests und pLDH-Tests sind selten (Tabelle 3). In Deutschland wurde eine multizentrische Studie mit Teilnahme von drei Routinelabors (Charité, Campus Rudolf Virchow, Medizinische Klinik/Infektiologie, Berlin; Medizinische Klinik Klinikum Innenstadt, München und Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, München) durchgeführt. Während sich beim ICT Malaria P.f.® Test eine Sensitivität von 92,5% und eine Spezifität von 98,3% fand, wurde beim OptiMAL Test eine Sensitivität von 88,5% und eine Spezifität von 99,4% nachgewiesen [30]. Bei einer vergleichenden Studie waren falschpositive Befunde beim Vorhandensein von Rheumafaktor im Parasight®-F Test (15/92) häufiger als im ICT Malaria P.f.® Test (6/91) oder im OptiMAL® Test (3/91) [31]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß das monoklonale IgG im ParaSight Test leichter mit Rheumafaktor reagiert als das monoklonale IgM des ICT Tests.

Evaluierung für die Selbstkontrolle durch den Reisenden

Reisenden wird empfohlen, bei einer ungenügenden Chemoprophylaxe in Resistenzgebieten eine therapeutische Dosis eines Reservemittels (z.B. Mefloquin) mitzuführen, das bei malariaverdächtigen Symptomen eingenommen werden soll, wenn keine ärztliche Hilfe erreicht

Tabelle 1
Studien zur Empfindlichkeit des ParaSight®-F Tests und des ICT Malaria P.f.® Tests

Land	Jahr	Population	Goldstandard[1]	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Literatur
ParaSight®-F Test						
Tansania	1993	Krankenhauspatienten	LM	89	87,5	17
	1994	Dorfbevölkerung[2]	LM	89	84	36
Frankreich	1994	Krankenhauspatienten	LM	93	99	37
Kenia	1994	Erwachsene (Feldstudie)	LM	61,2	90,1	20
Kenia	1994	Kinder (Feldstudie)	LM	86,2	86,6	20
Brasilien	1995	Ambulanzpatienten	LM	89	97	38
England	1996	Tropenrückkehrer	LM	92	98	39
Vietnam	1996	Ambulanzpatienten	LM	100	88	40
Venezuela	1996	Ambulanzpatienten	LM	86	99	41
Thailand	1996	Krankenhauspatienten	PCR	91,6	99,4	42
Südafrika	1997	Krankenhauspatienten	LM	96,6	>95	25
Indien	1997	Ambulanzpatienten	LM	93	92,5	43
Kanada	1997	Tropenrückkehrer	PCR	88	97	35
Thailand	1997	Ambulanzpatienten[2]	LM	96,6	99,2	44
Sri Lanca	1997	Ambulanzpatienten	LM	90,2	99,1	45
Zimbabwe	1997	Ambulanzpatienten	LM	93	72–92[3]	46
Irian Jaya	1997	Feldstudie	LM	60–84[4]	84–97[4]	47
Frankreich	1998	Tropenrückkehrer	LM	86,4	100	48
Kenia	1999	Ambulanzpatienten	LM	90–92	99	49
ICT Malaria P.f.®-Test						
Indien	1996	Ambulanzpatienten	LM	100	98,7	50
Solomon Islands	1996	Krankenhauspatienten	LM	100	96,2	51
Thailand	1997	Krankenhauspatienten	LM	92,7	95,1	52
Indien	1997	Patienten mit Fieber	LM	100	84,5	53[5]
Indien	1998	Patienten mit Fieber	LM	98,6	97,1	54[5]
Südafrika	1998	Ambulanzpatienten	LM	98,6	97,9	55
Kamerun	1999	Kinder mit Fieber	LM	98	82,8	55

[1] LM:lichtmikroskopische Untersuchung eines dünnen und/oder dicken Ausstriches; PCR: Nachweis plasmodien-spzifischer DNA nach Amplifikation mittels PCR
[2] Untersuchung durch village health workers
[3] 85% in hyperendemischer Zone, 72% in mesoendemischer Zone, 92% in hypoendemischer Zone
[4] Ergebnisse unterschiedlich bei teilimmunen Einwohnern (Sensitivität 60%, Spezifität 97%) und nicht-immunen Migranten (Sensitivität 84%, Spezifität 84%)
[5] gleiche Autoren, nicht erkennbar, ob identische Patienten

werden kann (notfallmäßige Selbstbehandlung oder „*Stand by*") [32]. Es liegt nahe zu überlegen, dem Reisenden einen Malariaschnelltest mitzugeben, um die Entscheidungsgrundlage vor einer mitgeführten notfallmäßigen Selbstbehandlung zu verbessern [33].

Leider ist kaum bekannt, ob Laien in der Lage sind, diese Schnelltests – nach entsprechender Aufklärung – an sich selbst durchzuführen. Untersuchungen wurden mit dem ParaSight®-F Test an gesunden Reisenden am Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Zürich, durchgeführt, noch nicht abgeschlossen ist eine Studie an Reisenden mit Fieber in Kenia durch die Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München.

„Wie hoch die Fehlerrate ist, wenn Laien Malariaschnellteste bei sich selbst durchführen, ist kaum untersucht. Etwa 10 bis 20% der Reisenden haben Probleme mit Durchführung und Interpretation des Tests.

Die Ergebnisse aus Zürich deuten darauf hin, daß etwa 10 bis 20% der Reisenden mit der Durchführung und Interpretation des Tests nicht zurecht kommen [34]. Erwartungsgemäß ist ein kritischer Punkt der Fingerprick zur Gewinnung eines Bluttropfens. Man kann sich vorstellen, daß bei Reisenden mit Fieber in Malariagebieten die Motivation zur Blutentnahme größer ist, daß aber die korrekte Durchführung und Interpretation des Tests eher schlechter wird – diesbezüglich bleiben die Ergebnisse oben genannter Studie in Kenia abzuwarten.

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend zeigen die Malariaschnelltests, die auf dem Nachweis des HRP-2 oder der pLDH basieren, folgende Vorteile:

- Die Tests sind einfach durchzuführen, ein Mikroskop ist nicht erforderlich.

Tabelle 2
Studien zur Empfindlichkeit des OptiMAL® Tests

Land	Jahr	Population	Goldstandard[1]	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Literatur
Honduras	1998	Krankenhauspatienten	LM/PCR	100[2]	95[2]	56
Honduras	1998	Dorfbevölkerung	LM/PCR	53–100[3]		56
Indien	1998	Krankenhauspatienten	LM	94[2]		57
Gambia	1999	Ambulanzpatienten	LM	91,3[2]	92[2]	58

[1] LM: lichtmikroskopische Untersuchung eines dünnen und/oder dicken Ausstriches; PCR: Nachweis plasmodien-spzifischer DNA nach Amplifikation mittels PCR
[2] nur für P. falciparum
[3] für alle Plasmodien gemeinsam, Sensitivität abhängig von Parasitendichte (4–44 Parasiten/µl: 53%, 45–88 Parasiten/µl: 78%, 89–1320 Parasiten/µl: 100)

- Für die Tests wird nur eine sehr geringe Menge Blut benötigt.
- Das Testergebnis liegt nach wenigen Minuten vor.
- Sensitivität und Spezifität der Tests sind hoch.

Andererseits weisen die Tests folgende Nachteile auf:

- Falsch-negative Ergebnisse sind möglich. In allen Untersuchungen sinkt die Sensitivität mit fallender Parasitendichte. Bedenklich sind aber falsch-negative Ergebnisse gelegentlich auch bei hohen Parasitämien [20,35, persönliche Mitteilung aus mehreren tropenmedizinischen Einrichtungen in Deutschland]. Die Ursache für diese falsch-negativen Testergebnisse ist unklar, denkbar sind bei den HRP-2 Tests z.B. eine Deletion des HRP-2 Gens, antigenetische Variationen im HRP-2 Gen, die Gegenwart blockierender Antikörper oder Immunkomplex-Bildung.
- HRP-2 kommt nur in *Plasmodium falciparum* vor, Infektionen mit *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae* werden daher nicht erkannt.
- HRP-2 persistiert nach Behandlung noch längere Zeit im Blut [18, 19].
- Der OptiMAL® Test muß zum gegenwärtigen Zeitpunkt als noch nicht ausreichend evaluiert angesehen werden.

Fazit für die Praxis

Der entscheidende Nachteil der Malariaschnelltests ist, daß falsch-negative Befunde auch bei hohen Parasitämien auftreten können. Damit verbietet sich eine routinemäßige Anwendung des Tests, die Grundlage der Malariadiagnostik bleibt weiterhin der dünne und dicke Blutausstrich (bei uns in der Reisemedizin, in Ländern der Dritten Welt können andere Grundsätze gelten). Die Tests sind damit auch nicht geeignet, Reisenden eine Entscheidungsgrundlage zur eventuellen notfallmäßigen Selbstbehandlung zu geben. Sie können eine Hilfe darstellen für Ärzte,

Tabelle 3
Vergleichende Studien von Malariaschnelltests

Land	Jahr	Population[1]	Goldstandard[2]	ParaSight-F		ICT		OptiMAL		Literatur
				Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	
Uganda	1997	AP	LM[3]	71–97[4]	96	71–100[4]	92			59
Frankreich	1997	TR	LM	93	98	96	98			60
Senegal	1998	AP	LM	88	87	89	100			61
Belgien	1998	TR	LM	95	90	95	89			62
Honduras	1998	AP[5]	LM	65		65		88[6]	99[6]	63
Kanada	1998	TR	PCR	94	95	90	97			64
Deutschland	1999	TR	LM/PCR			92,5	98,3	88,5[6]	99,4[6]	31

[1] AP=Ambulanzpatienten mit Symptomatik passend zu Malaria; TR=Tropenrückkehrer
[2] LM: lichtmikroskopische Untersuchung eines dünnen und/oder dicken Ausstriches; PCR: Nachweis plasmodien-spzifischer DNA nach Amplifikation mittels PCR
[3] Untersuchung durch village health workers
[4] Sensitivität jeweils für Parasitendichten von 1–100/µl bis 101–>5000/µl
[5] während einer Malariaepidemie
[6] nur für P. falciparum

die in der mikroskopischen Malariadiagnostik ungeübt sind und somit zur schnellen Sicherung einer Verdachtsdiagnose beitragen oder zur Speziesdifferenzierung führen – wenn die Möglichkeit falsch-negativer Befunde im Auge behalten wird.

Literatur

1. Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, Warhurst DC (1994) **Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom.** J Clin Pathol 47: 740–742
2. Kawamoto F (1991) **Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscope and interference filter.** Lancet 337: 200–202
3. Makler MT, Ries LK, Ries J, Horton RJ, Hinrichs DJ (1991) **Detection of Plasmodium falciparum infection with the fluorescent dye, benzothiocarboxypurine.** Am J Trop Med Hyg 44: 11–16
4. Cooke AH, Moody AH, Lemon K, Chiodini PL, Horton J (1992) **Use of the fluorochrome benzothiocarboxypurine in malaria diagnosis.** Trans R Soc Trop Med Hyg 86: 378
5. Brown AE, Kain KC, Pipithkul J, Webster HK (1992) **Demonstration by the polymerase chain reaction of mixed Plasmodium falciparum and P. vivax infections undetected by conventional microscopy.** Trans R Soc Trop Med Hyg 86: 609–612
6. Kain KC, Brown AE, Mirabelli L, Webster HK (1993) **Detection of Plasmodium vivax by polymerase chain reaction in a field study.** J Infect Dis 168: 1323–1326
7. Seesod N, Nopparat P, Hedrum A, Holder A, Thaithong S, Uhlen M, Lundeberg J (1997) **An integrated system using immunomagnetic separation, polymerase chain reaction, and colorimetric detection for diagnosis of Plasmodium falciparum.** Am J Trop Med Hyg 56: 322–328
8. Holmberg M, Wahlberg J, Lundeberg J, Pettersson U, Uhlen M (1992) **Colorimetric detection of Plasmodium falciparum and direct sequencing of amplified gene fragments using a solid phase method.** Mol Cell Probes 6: 201–208
9. Arai M, Mizukoshi C, Kubochi F, Kakutani T, Wataya Y (1994) **Detection of Plasmodium falciparum in human blood by a nested polymerase chain reaction.** Am J Trop Med Hyg: 51 617–626
10. Laserson KF, Petralanda I, Hamlin DM, Almera R, Fuentes M, Carrasquel A, Barker R Jr (1994) **Use of the polymerase chain reaction to directly detect malaria parasites in blood samples from the Venezuelan Amazon.** Am J Trop Med Hyg 50: 169–180
11. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, Thaithong S, Brown KN (1993) **High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction.** Mol Biochem Parasitol 61: 315–320
12. Oliveira DA, Shi YP, Oloo AJ, Boriga DA, Nahlen BL, Hawley WA, Holloway BP, Lal AA (1996) **Field evaluation of a polymerase chain reaction-based nonisotopic liquid hybridization assay for malaria diagnosis.** J Infect Dis 173: 1284–1287
13. Roper C, Elhassan IM, Hviid L, Giha H, Richardson W, Babiker H, Satti GM, Theander TG, Arnot DE (1996) **Detection of very low level Plasmodium falciparum infections using the nested polymerase chain reaction and a reassessment of the epidemiology of unstable malaria in Sudan.** Am J Trop Med Hyg 54: 325–331
14. Parra ME, Evans CB, Taylor DW (1991) **Identification of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 in the plasma of humans with malaria.** J Clin Microbiol 29: 1629–1634
15. Howard RJ, Uni S, Aikawa M, Aley SB, Leech JH, Lew AM, Wellems TE, Rener J, Taylor DW (1986) **Secretion of a malarial histidine-rich protein (Pf HRP II) from Plasmodium falciparum-infected erythrocytes.** J Cell Biol 103: 1269–1277
16. Miller RL, Ikram S, Armelagos GJ, Walker R, Harer WB, Shiff CJ, Baggett D, Carrigan M, Maret SM (1994) **Diagnosis of Plasmodium falciparum infections in mummies using the rapid manual ParaSight-F test.** Trans R Soc Trop Med Hyg 88: 31–32
17. Shiff CJ, Premji Z, Minjas JN (1993) **The rapid manual ParaSight-F test. A new diagnostic tool for Plasmodium falciparum infection.** Trans R Soc Trop Med Hyg 87: 646–648
18. Di Perri G, Olliaro P, Nardi S, Allegranzi B, Deganello R, Vento S, Lanzafame M, Cazzadori A, Bonora S, Concia E (1997) **The ParaSight-F rapid dipstick antigen capture assay for monitoring parasite clearance after drug treatment of Plasmodium falciparum malaria.** Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 403–405
19. Mharakurwa S, Shiff CJ (1997) **Post treatment sensitivity studies with the ParaSight-F test for malaria diagnosis in Zimbabwe.** Acta Trop 66: 61–67
20. Beadle C, Long GW, Weiss WR, McElroy PD, Maret SM, Oloo AJ, Hoffman SL (1994) **Diagnosis of malaria by detection of Plasmodium falciparum HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay.** Lancet: 343 564–568
21. Shiff CJ, Premji Z, Minjas JN (1993) **The rapid manual ParaSight-F test. A new diagnostic tool for Plasmodium falciparum infection.** Trans R Soc Trop Med Hyg 87: 646–648
22. Karbwang J, Tasanor O, Kanda T, Wattanagoon Y, Ibrahim M, Na-Bangchang K, Thanavibul A, Rooney W (1996) **ParaSight-F test for the detection of treatment failure in multidrug resistant Plasmodium falciparum malaria.** Trans R Soc Trop Med Hyg 90: 513–515
23. Makler MT, Hinrichs DJ (1993) **Measurement of the lactate dehydrogenase activity of Plasmodium falciparum as an assessment of parasitemia.** Am J Trop Med Hyg 48: 205–210
24. Piper R, Lebras J, Wentworth L, Hunt-Cooke A, Houze S, Chiodini P, Makler M (1999) **Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH).** Am J Trop Med Hyg 60: 109–118
25. Craig MH, Sharp BL (1997) **Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of Plasmodium falciparum infections.** Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 279–282
26. Bain BJ, Chiodini PL, England JM, Bailey JW (1997) **The laboratory diagnosis of malaria.** Clin Lab Haematol 19: 165–170
27. Humar A, Ohrt C, Harrington MA, Pillai D, Kain KC (1997) **Parasight F test compared with the polymerase chain reaction and microscopy for the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in travelers.** Am J Trop Med Hyg 56: 44–48
28. Laferi H, Kandel K, Pichler H (1997) **False positive dipstick test for malaria.** N Engl J Med 337: 1635–1636
29. Singh N, Valecha N, Sharma VP (1997) **Malaria diagnosis by field workers using an immunochromatographic test.** Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 396–397
30. Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, Klein E, Loscher T (1999) **Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers.** J Clin Microbiol 37: 721–723
31. Grobusch MP, Alpermann U, Schwenke S, Jelinek T, Warhurst DC (1999) **False-positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor.** Lancet 353: 297
32. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (1999) **Empfehlungen zur Malariavorbeugung.** Eigenverlag, Hamburg
33. Schlagenhauf P, Steffen R (1994) **Stand-by treatment of malaria in travellers: a review.** J Trop Med Hyg 97: 151–160
34. Trachsler M, Schlagenhauf P, Steffen R (1999) **Feasibility of Parasight-F test for self-testing of travellers« malaria.** Trop Med Intern Health (in press)
35. Humar A, Ohrt C, Harrington MA, Pillai D, Kain KC (1997) **Parasight F test compared with the polymerase chain reaction and microscopy for the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in travelers.** Am J Trop Med Hyg 56: 44–48

36. Premji Z, Minjas JN, Shiff CJ (1994) **Laboratory diagnosis of malaria by village health workers using the rapid manual ParaSight-F test.** Trans R Soc Trop Med Hyg 88: 418
37. Peyron F, Martet G, Vigier JP (1994) **Dipstick antigen-capture assay for malaria detection.** Lancet: 343: 1502–1503
38. Dietze R, Perkins M, Boulos M, Luz F, Reller B, Corey GR (1995) **The diagnosis of Plasmodium falciparum infection using a new antigen detection system.** Am J Trop Med Hyg 52: 45–49
39. Chiodini PL, Hunt Cooke A, Moody AH, Warhurst DC, Timms J, Mack D, Bain B, Bradshaw H, Martin K, England JM, Wardle J (1996) **Medical Devices Agency Evaluation of the Becton Dickinson ParaSight F Test for the Diagnosis of Plasmodium falciparum.** London: Her Majesty's Stationery Office. MDA/96/33
40. Verlé P, Binh LN, Lieu TT, Yen PT, Coosemans M (1996) **ParaSight-F test to diagnose malaria in hypo-endemic and epidemic prone regions of Vietnam.** Trop Med Int Health 1: 794–796
41. Caraballo A, Ache A (1996) **The evaluation of a dipstick test for Plasmodium falciparum in mining areas of Venezuela.** Am J Trop Med Hyg 55: 482–484
42. Banchongaksorn T, Yomokgul P, Panyim S, Rooney W, Vickers P (1996) **A field trial of the ParaSight-F test for the diagnosis of Plasmodium falciparum infection.** Trans R Soc Trop Med Hyg 90: 244–245
43. Singh N, Singh MP, Sharma VP (1997) **The use of a dipstick antigen-capture assay for the diagnosis of Plasmodium falciparum infection in a remote forested area of central India.** Am J Trop Med Hyg 56: 188–191
44. Banchongaksorn T, Prajakwong S, Rooney W, Vickers P (1997) **Operational trial of ParaSight-F (dipstick) in the diagnosis of falciparum malaria at the primary health care level.** Southeast Asian J Trop Med Public Health 28: 243–246
45. Kodisinghe HM, Perera KL, Premawansa S, Naotunne T, Wickramasinghe AR, Mendis KN (1997) **The ParaSight-F dipstick test as a routine diagnostic tool for malaria in Sri Lanka.** Trans R Soc Trop Med Hyg: 91: 398–402
46. Mharakurwa S, Manyame B, Shiff CJ (1997) **Trial of the ParaSight-F test for malaria diagnosis in the primary health care system, Zimbabwe.** Trop Med Int Health 2: 544–550
47. Fryauff DJ, Gomez-Saladin E, Purnomo, Sumawinata I, Sutamihardja MA, Tuti S, Subianto B, Richie TL (1997) **Comparative performance of the ParaSight F test for detection of Plasmodium falciparum in malaria-immune and nonimmune populations in Irian Jaya, Indonesia.** Bull World Health Organ 75: 547–552
48. Bellagra N, Ajana F, Caillaux M (1998) **Apport du ParaSight F dans le diagnostic du paludisme a Plasmodium falciparum.** Pathol Biol 46: 301–306
49. Lema OE, Carter JY, Nagelkerke N, Wangai MW, Kitenge P, Gikunda SM, Arube PA, Munafu CG, Materu SF, Adhiambo CA, Mukunza HK (1999) **Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting.** Am J Trop Med Hyg 60: 177–182
50. Kumar A, Sharma VP, Thavaselvam D, Sumodan PK (1996) **Clinical trials of a new immunochromatographic test for diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in Goa.** Indian J Malariol 33: 166–172
51. Garcia M, Kirimoama S, Marlborough D, Leafasia J, Rieckmann KH (1996) **Immunochromatographic test for malaria diagnosis.** Lancet 347: 1549
52. Thepsamarn P, Prayoollawongsa N, Puksupa P, Puttoom P, Thaidumrong P, Wongchai S, Doddara J, Tantayarak J, Buchachart K, Wilairatana P, Looareesuwan S (1997) **The ICT Malaria Pf: a simple, rapid dipstick test for the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria at the Thai-Myanmar border.** Southeast Asian J Trop Med Public Health 28: 723–726
53. Singh N, Valecha N, Sharma VP (1997) **Malaria diagnosis by field workers using an immunochromatographic test.** Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 396–397
54. Valecha N, Sharma VP, Devi CU (1998) **A rapid immunochromatographic test (ICT) for diagnosis of Plasmodium falciparum.** Diagn Microbiol Infect Dis 30: 257–260
55. Durrheim DN, la Grange JJ, Govere J, Mngomezulu NM (1998) **Accuracy of a rapid immunochromatographic card test for Plasmodium falciparum in a malaria control programme in South Africa.** Trans R Soc Trop Med Hyg 92: 32–33
55a. Bechem NN, Leke RFG, Tietche F, Talyor DW (1999) **Evaluation of a rapid test for histidine rich protein 2 for diagnosis of Plasmodium falciparum infection in Cameroonian children.** Trans R Soc Trop Med Hyg 93: 46
56. Quintana M, Piper R, Boling HL, Makler M, Sherman C, Gill E, Fernandez E, Martin S (1998) **Malaria diagnosis by dipstick assay in a Honduran population with coendemic Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax.** Am J Trop Med Hyg 59: 868–871
57. John SM, Sudarsanam A, Sitaram U, Moody AH (1998) **Evaluation of OptiMAL, a dipstick test for the diagnosis of malaria.** Ann Trop Med Parasitol 92: 621–622
58. Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, Moody AH, Ries J, Pinder M (1999) **Comparison of a parasite lactate dehydrogenase-based immunochromatographic antigen detection assay (OptiMAL) with microscopy for the detection of malaria parasites in human blood samples.** Am J Trop Med Hyg 60: 173–176
59. Kilian AH, Mughusu EB, Kabagambe G, von Sonnenburg F (1997) **Comparison of two rapid, HRP2-based diagnostic tests for Plasmodium falciparum.** Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 666–667
60. Cavallo JD, Hernandez E, Gerome P, Plotton N, Debord T, Le Vagueresse R (1997) **Antigénémie HRP-2 et paludisme d'importaion à Plasmodium falciparum: comparaison du ParaSight-F et de l'ICT P.f.** Med Trop 57: 353–356
61. Gaye O, Diouf M, Dansokho EF, McLaughlin G, Diallo S (1998) **Diagnosis of Plasmodium falciparum malaria using ParaSight F, ICT malaria PF and malaria IgG CELISA assays.** Parasite 5: 189–192
62. Van den Ende J, Vervoort T, Van Gompel A, Lynen L (1998) **Evaluation of two tests based on the detection of histidine rich protein 2 for the diagnosis of imported Plasmodium falciparum malaria.** Trans R Soc Trop Med Hyg 92: 285–288
63. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, Quesada JA, Kaminsky R, Baum MK, Ager AL (1998) **Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum malaria.** J Clin Microbiol 36: 203–206
64. Pieroni P, Mills CD, Ohrt C, Harrington MA, Kain KC (1998) **Comparison of the ParaSight-F test and the ICT Malaria Pf test with the polymerase chain reaction for the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in travellers.** Trans R Soc Trop Med Hyg 92: 166–169

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 650–656 © Springer-Verlag 1999

S. Pleischl [1] · E. Frahm [2] · B. Langer [3] · I. Märthesheimer [4] · T. Richter [5] · R. Szewzyk [6] · B. Schaefer [7] · U. Schwien [8] · W. Treder [9]

[1] Hygiene-Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn · [2] WFM Wasserforschung Mainz GmbH · [3] Hygiene-Institut des Ruhrgebiets zu Gelsenkirchen · [4] Medizinal-, Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamt Südhessen (Darmstadt) · [5] Institut für Mikrobiologie und Hygiene (IMH) im Berliner Betrieb für zentrale gesundheitliche Aufgaben (BBGes) · [6] Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene (WaBoLu) im Umweltbundesamt Berlin · [7] Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene (WaBoLu) im Umweltbundesamt Bad Elster · [8] Institut Fresenius Taunusstein · [9] Umweltlabor ACB GmbH Münster

Ergebnisse eines Ringversuchs zum Vergleich zweier Nachweisverfahren für Legionellen in Wasserproben aus dem DIN ad hoc-Arbeitskreis „Legionellen"

Zusammenfassung

Die Einführung eines einheitlichen Nachweisverfahrens für Legionellen aus Umweltproben wird vor dem Hintergrund zunehmender Untersuchungszahlen und der Existenz neuer Empfehlungen, technischer Regelwerke und weiterer Normen immer notwendiger.
Die am 1.5.1998 erschienene ISO-Norm 11731 halten die Verfasser für routinemäßige Untersuchungen von Wasserproben für zu aufwendig. Daher wurde ein alternatives Nachweisverfahren auf seine Verwendungstauglichkeit durch einen Ringversuch überprüft. Das alternative Nachweisverfahren wurde von Deutschland zur Normung vorgeschlagen und als Teil 2 der ISO 11731 akzeptiert. In dieser Arbeit werden die beiden Verfahren vergleichend gegenübergestellt und die Vorteile des alternativen Nachweises nach ISO/CD 11731–2 anhand der Ergebnisse des Ringversuchs aufgezeigt.

Schlüsselwörter

Legionellen · Nachweisverfahren · Nachweisverfahren · Wasserproben · ISO 1731 · Wasserqualität

Seit dem Wissen um das potentielle Infektionsrisiko durch Legionellen in technischen wasserführenden Systemen nimmt die Zahl der Untersuchungen von Wasserproben zu. Obwohl das Bundesgesundheitsamt Untersuchungsverfahren empfohlen hat [1], zeigt sich, daß es keine einheitliche Vorgehensweise gibt. Von vielen untersuchenden Laboratorien wurden eigene Hausmethoden entwickelt, quantitative Untersuchungsergebnisse werden jedoch unterschiedlich ausgewertet und angegeben. Die Ergebnisse verschiedener Untersucher sind daher nicht oder nur schwierig vergleichbar und in aller Regel ohne mikrobiologische Kenntnisse nicht interpretierbar.

Vor allem die Betreiber wasserführender Systeme wie Hausinstallationssysteme, Aufbereitungsanlagen von Schwimm- und Badebeckenwasser oder raumlufttechnische Anlagen sehen sich der Forderung ausgesetzt, ihre Anlagen auf mögliche Kontaminationen mit Legionellen untersuchen zu lassen. Dazu sind DIN-Normen (DIN 19643 [2]) und technische Regelwerke (DVGW-Arbeitsblatt W552 [3] sowie die VDI-Norm 6022 [4]) sowie weitere Richtlinien und Empfehlungen (Richtlinie für Krankenhaushygiene des RKI [5] und die oben erwähnte Bekanntmachung des BGA [1]) erschienen. Hierdurch ergeben sich haftungsrechtliche Konsequenzen [6] und es kann erforderlich werden, gerichtsverwertbare Untersuchungsergebnisse zur Verfügung zu stellen. Auch international wird der Nachfrage nach einheitlichen und vergleichbaren Nachweisverfahren Rechnung getragen. Diese Bemühungen resultierten in der am 1.5.1998 erschienenen ISO-Norm (ISO 11731 „Water quality – Detection and enumeration of *Legionella*" [7]). Das dort beschriebene Verfahren zum Nachweis von Legionellen in Wasserproben erscheint den Verfassern jedoch als zu variantenreich und für eine routinemäßige Untersuchung als sehr aufwendig.

In Deutschland werden hauptsächlich sedimentarme, wenig belastete Wäs-

Dipl.-Biol. Stefan Pleischl
Hygiene-Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Technische Hygiene, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 650–656 © Springer-Verlag 1999

S. Pleischl · E. Frahm · B. Langer ·
I. Märthesheimer · T. Richter · R. Szewzyk ·
B. Schaefer · U. Schwien · W. Treder

Comparison of two methods to recover *Legionella* out of watersamples: results of a validation test by the DIN ad-hoc-working-group „*Legionella*"

Summary

Because of the increasing numbers of investigation and the existence of new recommandations, new technical and other standards, the initiation of a standard method to recover *Legionella* out of environmental samples was increasingly necessary.
On the 1st of May 1998 the International Standard ISO 11731 „Water quality – Detection and enumeration of *Legionella*" was published. In the opinion of the authors it is too expensive to execute this ISO standard for watersamples routinely. Therefore a validation study was made to find out the feasibility of an alternative recovery method. This method was proposed by Germany to be a standard and accepted as part 2 of ISO 11731.
The presented thesis compares both methods and shows the advantages of the alternativ method (ISO/CD 11731–2) by the result of the validation study.

Key words

Legionella · Validation tests · Water samples · ISO 11731 · Water quality

ser (Trinkwasser, Badewasser, Befeuchterwasser) auf das Vorkommen von Legionellen untersucht. Daher ist auf der Grundlage eines in der Literatur bereits mehrfach beschriebenen Nachweisverfahrens [8, 9] ein Vorschlag für ein weniger aufwendiges Nachweisverfahren erarbeitet worden.

Um die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens, das eine leichter standardisierbare Verfahrensweise vorschreibt, auf seine Eignung für Routineuntersuchungen wenig belasteter Wässer im Vergleich zur ISO 11731 zu überprüfen, wurde ein Ringversuch vom DIN ad hoc-Arbeitskreis „Legionellen" durchgeführt. Dieses Verfahren durchläuft zur Zeit die verschiedenen Stufen der Abstimmung in der ISO-Normung, im Moment als ISO/CD 11731–2 „Water quality – Detection and enumeration of *Legionella* – Part 2: Detection in drinking water and treated bathing waters by a membrane filtration method"; es soll als DIN-ISO-Norm erscheinen.

Material und Methoden

Vorstellung der Nachweisverfahren

ISO 11731

Die im Mai erschienene ISO 11731 beschreibt ein kulturelles Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Legionellen in Umweltproben. Sie soll anwendbar sein für Trinkwasser, Brauchwasser und natürlich vorkommendes Wasser sowie Ablagerungen und Schleime. Das Verfahren enthält Anweisungen zu Probengewinnung, -transport und -aufbewahrung; weiter Vorschriften zur Herstellung der Nährmedien und der Pufferlösungen sowie Hinweise zur Anreicherung, zur kulturellen Anzucht sowie zur Bestätigung und Ergebnisangabe. Aus dem breiten Spektrum an Proben, das durch dieses Verfahren abgedeckt werden soll, resultiert eine komplexe Vorschrift (Abb. 1).

Während bei Legionellen-Konzentrationen von mehr als 10^5 KBE/l (KBE=koloniebildende Einheiten) ein direkter Ansatz der Originalprobe möglich ist, soll bei geringeren Konzentrationen der Nachweis durch eine Aufkonzentrierung sichergestellt werden. Dies kann wahlweise durch Membranfiltration oder Zentrifugation geschehen. Bei der Membranfiltration werden nach Überführung des Filters in ein Volumen zwischen 5 und 25 ml alternativ anwendbarer Lösungen die Bakterien durch Schütteln oder Ultraschallbehandlung vom Filter abgelöst. Bei der alternativ möglichen Zentrifugation kann das Sediment in Volumina von 2 bis 20 ml verschiedener Lösungen resuspendiert werden. Zur Reduktion der Begleitflora wird je ein Teil des Konzentrats (aus der Membranfiltration oder der Zentrifugation) einer Hitze- bzw. Säurebehandlung unterzogen. Ein dritter Teil bleibt unbehandelt.

Neben dem Direktansatz aus der Originalprobe werden von diesen drei Fraktionen jeweils 0,1–0,5 ml auf GVPC-Medium ausgespatelt. Nach einer Bebrütung bei 36±1°C über einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen werden mindestens drei typische Kolonien biochemisch auf cysteinabhängiges Wachstum überprüft. Die so bestätigten Isolate können serologisch differenziert werden. Zur quantitativen Auswertung wird von den vier Ansätzen derjenige mit der höchsten Koloniezahl herangezogen.

ISO/CD 11731–2

Die Unterschiede zwischen den beiden Nachweisverfahren ISO 11731 und ISO/CD 11731–2 beziehen sich ausschließlich auf die Anreicherung und den kulturellen Nachweis; alle anderen Schritte sind identisch.

Der Normenentwurf ISO/CD 11731–2 sieht neben dem direkten Ansatz der Originalprobe (siehe ISO 11731) nur eine Membranfiltration mit anschließender Säurebehandlung und direktem Auflegen des Filters auf das GVPC-Medium vor (Abb. 2).

Vorversuche

Bestandsaufnahme der Materialien und der bisherigen Methoden

Flaschen. Zur Aufbewahrung der Stammlösungen und zum Transport der Wasserproben wurde die Verwendung von

Glasflaschen favorisiert. Getestet wurden 1-Liter-Glasflaschen (Schott Duran) für die Aufbewahrung der Stammlösungen und kunststoffummantelte 100-ml-Glasflaschen (Schott Duran) für den Probentransport.

Filter. Im Rahmen der Vorversuche wurde eine Bestandsaufnahme der bei den Teilnehmern verwendeten Filter gemacht, da die ISO 11731 die Verwendung von Nylon- bzw. Polycarbonatfiltern mit Porengrößen von 0,22 bis 0,45 µm vorschreibt.

Vergleich von Nährmedien. Zur Feststellung der unterschiedlichen Nachweisempfindlichkeit bei der Verwendung verschiedener Nährmedien (GVPC, MWY) wurden 50 Wasserproben von Routineuntersuchungen parallel auf diesen Medien angesetzt. Überprüft wurden auf diese Art kommerziell erhältliche Fertigplatten von MWY und von GVPC, selbst produzierte Nährmedien (GVPC) sowie ein kommerziell erhältliches GVPC-Medium (Zusammensetzung laut Hersteller gemäß Vorschriften der ISO 11731).

Temperatur der Hitzebehandlung. Die ISO 11731 schreibt für die Hitzebehandlung im Wasserbad eine Temperatur von 50±1°C für 30±2 min vor. In den Vorversuchen wurde überprüft, ob die Ausschöpfung der maximal zulässigen Temperatur von 51°C einen Einfluß auf die Legionellenkonzentration hat.

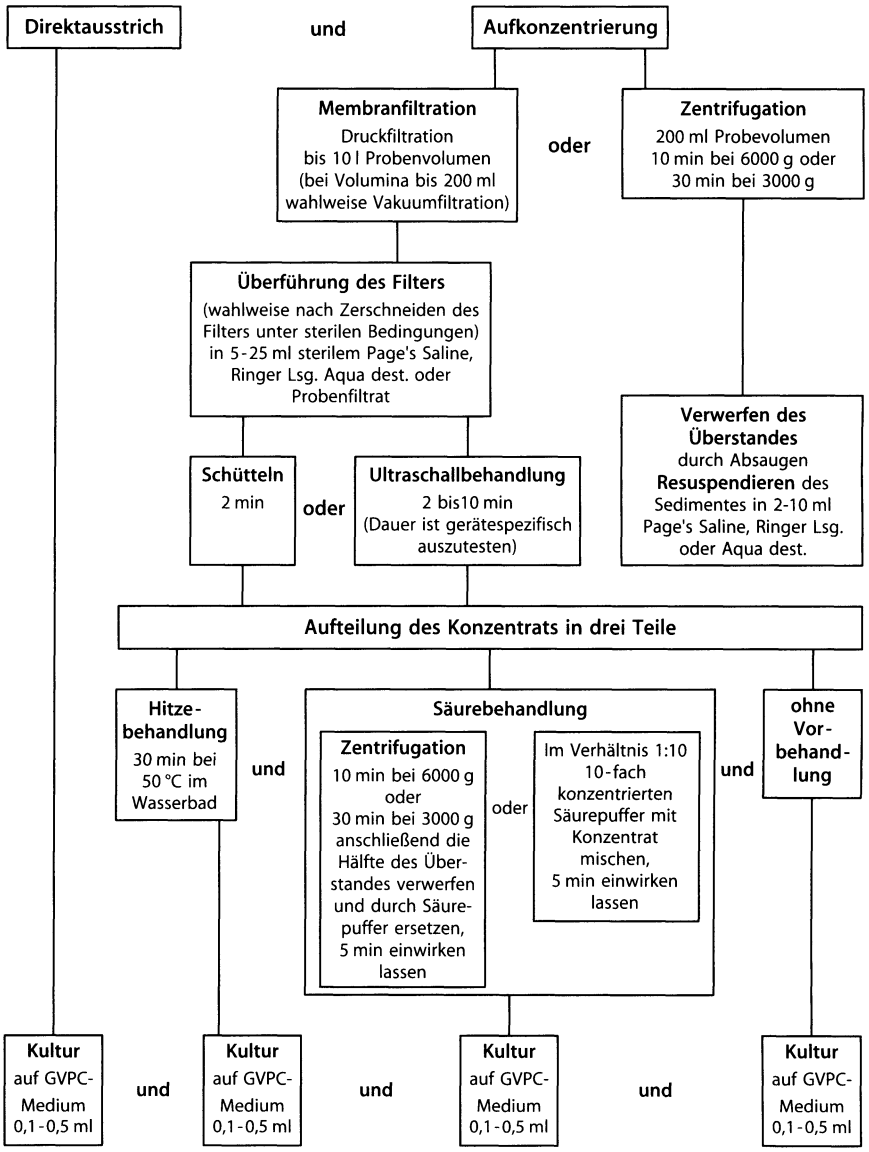


Abb. 1 ▲ **Flußdiagramm des Verfahrens gemäß ISO 11731**

Herstellung der Stammlösung

Es wurde versucht, die routinemäßige Anwendung der Verfahren möglichst realitätsnah zu simulieren. Zentral von einem Labor wurden Stammlösungen aus entmineralisiertem Wasser, dotiert mit Legionellenstämmen, angesetzt. Dazu wurden Kulturstämme (Legionella pneumophila, Serogruppe 2, ATCC 33154, Serogruppe 5, ATCC 33216 und Serogruppe 6, ATCC 33215) sowie Wildstämme von Legionella pneumophila (Serogruppen 1 und 6) eingesetzt. Die Legionellen-Konzentration der Stammlösungen wurde in dem Bereich von 101 bis 106 KBE/ml eingestellt. Um geringere Legionellen-Konzentrationen (<1 KBE/ml) zu erhalten, wurde im späteren Verlauf des Ringversuchs die Probenherstellung modifiziert, indem eine zusätzliche Verdünnungsreihe bei den Teilnehmern vor Ort angelegt wurde. Die Stammlösungen wurden in Glasflaschen (Schott Duran, Volumen 1 Liter) aufbewahrt. Überprüft wurden dabei eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur (Tageslicht und abgedunkelt) und bei 4–8°C im Kühlschrank. Die Konzentration dieser Stammlösungen wurde täglich bestimmt.

Probenversand

Für die Bereitstellung von Proben mit unterschiedlichen Legionellen-Konzentrationen wurden aus den Stammlösungen Verdünnungen hergestellt und diese in Glasflaschen (Schott Duran/kunststoffummantelt, Volumen 100 ml) abgefüllt. Diese Flaschen erschienen aufgrund ihrer Robustheit für eine Versendung gut geeignet und wurden mit Füllmaterial in handelsüblichen Kartons verpackt. Der Versand der Proben wurde dann über einen Paketdienst abgewickelt, um zu gewährleisten, daß die

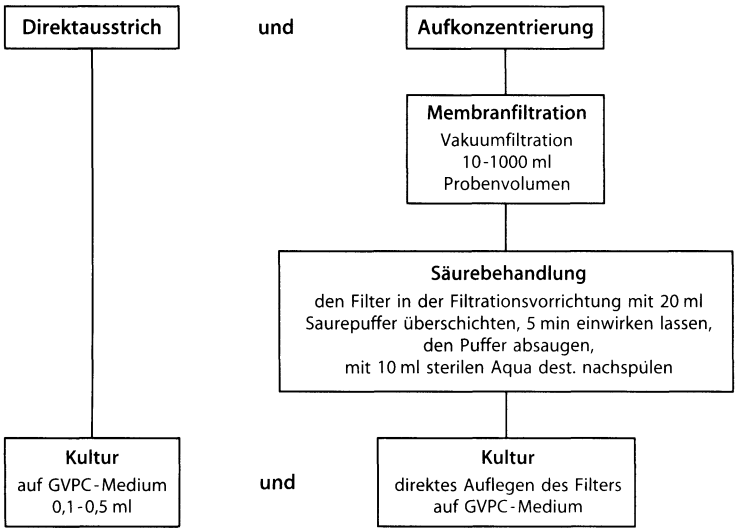


Abb. 2 ▲ **Flußdiagramm des Verfahrens gemäß ISO/CD 11731–2**

Proben einen Tag nach Herstellung von allen teilnehmenden Laboratorien zeitgleich angesetzt werden konnten.

Durchführung des Ringversuchs

Versuchsumfang

Beim Vergleich der beiden Nachweisverfahren ISO 11731 und ISO/CD 11731–2 nahmen elf Institute (Laboratorien A–L) teil. Dabei wurden sieben Durchgänge mit insgesamt 43 Originalproben durchgeführt. Da einige Laboratorien nicht an allen Durchgängen teilnahmen, sind insgesamt 446 Einzelproben untersucht worden.

Probenansatz

Die 100 ml-Proben wurden von den Teilnehmern vor Ort mit sterilem Leitungswasser in einem Verhältnis von 1:10 verdünnt. Nach Herstellung eines Ausgangsvolumens von einem Liter wurden die Proben parallel nach beiden Nachweisverfahren angesetzt. Die ISO 11731 läßt einen großen Spielraum gerade bei den zu untersuchenden Volumina zu. Daher wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse von den Arbeitskreismitgliedern beschlossen, im Rahmen der ISO-Vorschrift Volumina festzulegen, die denen des Nachweisverfahrens nach ISO/CD 11731–2 entsprechen.

Der vergleichende Probenansatz im Ringversuch ist in der Tabelle 1 dargestellt:

Aus dem 1-Liter-Volumen der jeweiligen Probe wurden 100 ml für das Nachweisverfahren nach ISO 11731 durch Polycarbonatfilter membranfiltriert. Die Bakterien wurden anschließend durch Ultraschallbehandlung vom Filter abgelöst. Dabei variierte die Behandlungsdauer von zehn Sekunden bis fünf Minuten bei unterschiedlicher Leistung und Einsatzfrequenz der Geräte. Die so gewonnene Suspension wurde fraktioniert und ein Teil direkt ausplatiert (2×0,5 ml). Ein weiterer Teil wurde einer Hitzebehandlung im Wasserbad (50°C/30 min) unterzogen und anschließend ebenfalls direkt ausplatiert (2×0,5 ml). Der dritte Teil wurde vor dem Ausplatieren einer Säurebehandlung unterzogen.

Für das Nachweisverfahren nach ISO/CD 11731–2 wurden 10 ml und 100 ml der jeweiligen Probe, wie oben beschrieben, durch Zellulosenitratfilter membranfiltriert. Anschließend wurden die Filter in der Filtrationseinheit einer Säurebehandlung unterzogen, bevor sie direkt auf die GVPC-Platten aufgelegt wurden. In beiden Nachweisverfahren ist neben den hier beschriebenen Aufkonzentrierungen ein direktes Ausplatieren von kleineren Probenvolumina vorgesehen. Dazu wurden aus jeder Probe 2×0,5 ml direkt auf GVPC-Platten aufgebracht. Da dieser Ansatz in beiden Nachweisverfahren erforderlich ist, wurde er für jede Probe nur einmal durchgeführt und das Ergebnis für beide Verfahren verwendet.

Die Platten aus beiden Nachweisverfahren wurden anschließend für sieben bis zehn Tage bei 36±1°C inkubiert.

Auswertung

Nach der Inkubation wurden die verdächtigen Kolonien gezählt und auf ihre Cysteinabhängigkeit getestet. In Anleh-

Tabelle 1
Im Ringversuch eingesetzte Aufkonzentrierungsverfahren

	ISO 11731	ISO/CD 11731–2
Untersuchungsvolumen	100 ml	10 ml und 100 ml
Aufkonzentrierung	Vakuum-Membranfiltration und Ablösen der Bakterien vom Filter durch Ultraschallbehandlung	nur Vakuum-Membranfiltration
Reduktion der Begleitflora	a) Hitzebehandlung im Wasserbad b) Säurebehandlung	Säurebehandlung und Nachspülen der Filter
Kultur auf GVPC-Medium	Ausplatieren des Konzentrats im Doppelansatz nach a) Hitzebehandlung b) Säurebehandlung c) ohne Behandlung	Direktes Auflegen der Filter
Anzahl auszuwertender Ansätze	6	2

nung an die französische Norm zum Nachweis und der Bestimmung von Legionellen [10] galten für den Ringversuch diejenigen Platten als auswertbar, bei denen eine Koloniezahl innerhalb der statistischen Grenzen von 5 bis 100 KBE (KBE=koloniebildende Einheiten) ermittelt wurden. Platten mit geringeren oder höheren Koloniezahlen wurden als „nicht auswertbar" charakterisiert.

Ergebnisse

Vorversuche

Bestandsaufnahme der Materialien und der bisherigen Methoden

Flaschen. In den getesteten 1-Liter-Glasflaschen (Schott Duran) konnten die Stammlösungen mehrere Monate gehalten werden (siehe unten). Die kunststoffummantelten 100-ml-Glasflaschen (ebenfalls Schott Duran) für den Probentransport erwiesen sich als hinreichend stabil. Während der insgesamt sieben Durchgänge kam es zu keinem Glasbruch (siehe unten).

Filter. Die Bestandsaufnahme ergab, daß von den Teilnehmern unterschiedliche Filtertypen (Zellulosenitrat, Zellulose-Mischester, Polyamid und Polycarbonat) mit Porengrößen von 0,2 bis 0,45 µm und unterschiedlichen Farben (weiß und schwarz) verschiedener Hersteller eingesetzt wurden. Im Ringversuch wurden für alle Teilnehmer der Einsatz der in der ISO 11731 bzw. ISO/CD 11731–2 aufgeführten Filter festgeschrieben.

Vergleich von Nährmedien. Der Vergleich kommerziell erhältlicher Fertigplatten von MWY und von GVPC sowie selbst produzierter Nährmedien (GVPC) mit einem kommerziell angebotenen GVPC-Medium mit ISO-konformer Zusammensetzung ergab quantitativ keinen signifikanten Unterschied. Qualitativ ist festzuhalten, daß die Koloniemorphologie je nach verwendetem Medium in Farbe und Größe der Kolonien Variationen unterworfen war und auch die Unterdrückung der Begleitflora unterschiedlich ausfiel.

Tabelle 2
Ergebnisse des Ringversuchs differenziert nach den beiden Nachweisverfahren

Labor	A		B		C		D		E		F		G		H		I		K		L	
Verfahren*	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Probe 1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x
2	x	x			x	x	x	x		x	x	x	x	x			x	x	x	x		x
3		x			x	x	x	x			x	x						x				x
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x			x	x	x	x	x	x
5	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x			x
6	x	x			x	x	x	x			x	x						x		x		x
7	x		x	x	x	x	x	x	x	x				x			x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x		x
9	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x				x	x	x	x		x
10			x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x			x	x
11			x	x	x	x			x	x			x	x	x	x	x	x			x	x
12			x	x		x				x						x		x				x
13			x			x			x				x	x								
14																						
15																						
16			x		x	x							x	x			x					
17			x										x									
18																						

* Verfahren: 1 = ISO 11731 und 2 = ISO/CD 11731-2
x = Probe mit "auswertbarem Ergebnis"
x = Probe mit "auswertbarem Ergebnis" durch Aufkonzentrierung
= nicht teilgenommen

Dieses Ergebnis sollte nicht dahingehend interpretiert werden, daß keine Kontrolle der eingesetzten Medien mehr erfolgen muß. Gerade von Legionellen-Nährmedien ist bekannt, daß die Qualität von Charge zu Charge stark schwanken kann. Eine Chargenkontrolle im Sinne der Qualitätssicherung ist daher unerläßlich. Für den Ringversuch wurde daher von allen Teilnehmern ein GVPC-Medium mit ISO-konformer Zusammensetzung verwendet, das aus derselben Charge eines Herstellers stammte.

Temperatur der Hitzebehandlung. Die Überprüfung des Temperaturbereichs von 50±1°C für 30±2 min bei der Hitzebehandlung ergab eine starke Temperaturempfindlichkeit der Legionellen oberhalb von 50°C. Bei der nach ISO 11731 zulässigen maximalen Temperatur von 51°C waren oftmals keine Legionellen nach der Hitzebehandlung mehr nachweisbar. Daher wurde für den Ringversuch die strikte Einhaltung der Wasserbadtemperatur von maximal 50°C festgelegt.

Herstellung der Stammlösungen

Die tägliche Überprüfung der Stammlösungen, die unter verschiedenen Umgebungsbedingungen aufbewahrt wurden, führten zu folgendem Ergebnis:

Kulturstämme von *Legionella pneumophila* (Serogruppe 2, ATCC 33154, Serogruppe 5, ATCC 33216 und Serogruppe 6, ATCC 33215) erwiesen sich als wesentlich empfindlicher als die eingesetzten Wildstämme von *Legionella pneumophila* (Serogruppen 1 und 6). Während die Kulturstämme eine durchschnittliche Überlebensdauer von ca. zwei Wochen aufwiesen, konnten Stammlösungen der Wildstämme mehrere Monate verwendet werden. Die Aufbewahrung bei Raumtemperatur in einem Schrank (abgedunkelt) erwies sich dabei als besonders geeignet und führte zu der geringsten Abnahme der Legionellenkonzentrationen in den Stammlösungen. Als besonders langzeitstabil zeigten sich dabei Stammlösungen, deren Anfangskonzentrationen zwischen 10^3 und 10^4 KBE/ml eingestellt waren. Bei höheren Konzentrationen kam es nach drei bis vier Tagen zu einer Abnahme der eingesetzten Konzentration um ein bis zwei Zehnerpotenzen. Bei geringeren Konzentrationen waren die Stammlösungen ebenfalls weniger stabil und die Legionellen waren nach wenigen Tagen nicht mehr anzüchtbar.

Probenversand

In den eingesetzten 100-ml-Glasflaschen mit der Kunststoffummantelung wurden Konzentrationsverluste in den versendeten Proben nach dem Transport in der Größenordnung von ein bis zwei Zehnerpotenzen beobachtet. Die Proben wurden daraufhin dementsprechend höher konzentriert versendet. Ob diese Transportverluste durch die variierenden Umgebungsbedingungen während des Versands (hinsichtlich Temperatur und mechanischer Einwirkung) oder durch Adhäsionseffekte der Bakterien auf der Wandung der Glasflaschen zustande kam (ungünstiges Volumen/Oberflächenverhältnis der kleinen Flaschen), wurde nicht näher untersucht.

Ergebnisse des Ringversuchs

Zur Auswertung gelangen die Ansätze von 18 Proben nach den beiden Nachweisverfahren ISO 11731 und ISO/CD 11731–2. Die elf am Ringversuch teilnehmenden Laboratorien (A–L) haben, von Ausnahmen abgesehen, die 18 übersandten Proben sowohl direkt (zwei Platten im Oberflächenverfahren mit je 0,5 ml) als auch nach Aufkonzentrierung (Tabelle 1) angesetzt. Somit wurde der Vergleich der beiden Verfahren mit insgesamt 171 Proben durchgeführt. Die daraus resultierenden 342 Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

In Anlehnung an die französische Norm T90–431 [10] galten Proben, bei denen mindestens ein Ansatz eine Koloniezahl innerhalb der statistischen Grenzen (5 KBE bis 100 KBE) aufwies, als auswertbar und sind in der Tabelle mit einem Kreuz gekennzeichnet. Proben mit geringeren oder höheren Koloniezahlen wurden als „nicht auswertbar" charakterisiert (leere Tabellenfelder in der Tabelle). Durch die grauunterlegten Tabellenfelder werden Proben hervorgehoben, bei denen nur durch ein Aufkonzentrierungsverfahren ein Ergebnis erzielt wurde.

In der Tabelle 3 werden zum weiteren Vergleich der beiden Nachweisverfahren für jede Probe die Anzahl der auswertbaren Ergebnisse aus allen Ansätzen (Spalte A) und die der Aufkonzentrierungsverfahren (Spalte B) gegenübergestellt. Desweiteren sind die Mittelwerte (Spalte C) und die Maximalwerte der Legionellen-Konzentrationen (Spalte D), die bei der jeweiligen Aufkonzentrierung nachweisbar waren, dargestellt. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß mit den nach ISO 11731 angesetzten Proben generell etwas höhere Konzentrat-

Tabelle 3
Auswertung der Ergebnisse differenziert nach den beiden Nachweisverfahren

		A Alle Ansätze		B Aufkonzentrierungsansätze		C Mittelwerte der Leg.-Konz. [KBE/ml]		D Maximalwerte der Leg.-Konz. [KBE/ml]	
Verfahren		1	2	1	2	1	2	1	2
Probe	1	10	10	0	0	–	–		
	2	7	9	6	8	1,4	0,8		2,4
	3	3	6	3	6	0,8	0,2	1,4	
	4	10	9	1	0	7,6	–	7,6	
	5	9	7	8	6	3,7	2,6	6,6	6,6
	6	4	7	4	7	0,9	0,3	1,4	
	7	8	8	2	2	4,7	2,0	6,4	
	8	9	10	1	2	1,8	2,5		2,6
	9	9	7	9	7	2,3	0,6	5,8	
	10	8	7	2	1	3,1	5,0		5,0
	11	7	7	6	6	0,8	0,8	1,3	
	12	1	6	1	6	0,6	0,1	0,6	
	13	3	2	3	2	1,6	0,1	1,7	
	14	0	0	0	0	–	–		
	15	0	0	0	0	–	–		
	16	4	2	4	2	1,8	0,8	3,7	
	17	2	0	2	0	0,7	–	0,7	
	18	0	0	0	0	–	–		
Summe		94	97	52	55			11	4

** Verfahren: 1=ISO 11731 und 2=ISO/CD 11731–2*
Spalte A: Anzahl der auswertbaren Ergebnisse aller Ansätze
Spalte B: Anzahl der auswertbaren Ergebnisse der Aufkonzentrierungsverfahren (d.h. ohne Ergebnisse der Direktansätze)
Spalte C: Mittelwerte der Legionellenkonzentrationen bei der jeweiligen Aufkonzentrierung
Spalte D: Maximalwerte der Legionellenkonzentrationen, die bei der Aufkonzentrierung nach Verfahren 1 oder 2 ermittelt wurden

ions-Mittelwerte erzielt werden konnten. Jedoch lag auch die maximale Differenz mit einem Faktor von 4 im Rahmen der üblichen Genauigkeit quantitativer mikrobiologischer Verfahren. Aufgrund dieser Tendenz sind nach diesem Verfahren auch häufiger die höchsten Legionellenkonzentrationen in den untersuchten Proben ermittelt worden (in elf gegenüber vier Fällen bei dem Nachweisverfahren nach ISO/CD 11731–2).

Vergleicht man die Zahl der verwertbaren Ergebnisse der beiden Aufkonzentrierungsverfahren, so waren nach ISO 11731 51 Proben auswertbar gegenüber 55 Proben nach dem alternativen Verfahren ISO/CD 11731–2.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises ist bewußt, daß für eine fundierte statistische Absicherung im Sinne eines mathematischen Modells eine größere Datenmenge benötigt wird. Dies konnte vom Arbeitskreis in der zur Verfügung stehenden Zeit jedoch nicht geleistet werden. Dennoch ergibt die Überprüfung der Unterschiede zwischen den Wertereihen in den Spalten A und B der Tabelle 3 durch Anwendung des U-Tests nach Mann & Whitney keinen signifikanten Unterschied (Signifikanzniveau für den Test: 1%).

Schlußfolgerungen

Aufgrund der oben vorgestellten Ergebnisse sind die Autoren der Meinung, daß mit dem von dieser Arbeitsgruppe entwickelten alternativen Nachweisverfahren vergleichbare Ergebnisse zu der in der ISO-Norm 11731 beschriebenen Methode erzielt werden können. Das von uns propagierte Verfahren ist aufgrund seiner geringeren Anzahl von Einzelschritten weniger zeit- und arbeitsaufwendig. Zudem sind die Einzelschritte in der Laborroutine einfacher umzusetzen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß das alternative Verfahren nach ISO/CD 11731–2 eine eindeutige Festlegung der Untersuchungsvolumina und insgesamt eine konkretere Fassung der Aufkonzentrierungsschritte gegenüber den vielen Freiräumen der ISO-Norm 11731 darstellt. Nicht zuletzt wird dadurch auch die Interpretation zu vergleichender Ergebnisse (z.B. von unterschiedlichen Untersuchungsinstituten) vereinfacht.

Danksagung Für viele Anregungen und die Teilnahme am Ringversuch bedanken wir uns bei Frau Dr. Junge-Mathys, Institut für Hygiene der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, und Herrn Dr. Wenchel, Hygiene-Institut der Medizinischen Einrichtungen, Köln. Für die gute Kooperation und Unterstützung bei der chargeneinheitlichen Bereitstellung der Nährmedien bedanken wir uns bei Frau Gerten, Firma Oxoid GmbH in Wesel. Für Anregungen und Unterstützung bei der Initiierung des Ringversuchs bedanken wir uns bei den Mitgliedern des DIN ad hoc-Arbeitskreises des UA 8 AK 1 „Mikrobiologie“.

Literatur

1. Bundesgesundheitsamt (1993) **Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes über den Nachweis von Legionellen in erwärmten Trinkwasser.** Bundesgesundhbl 36: 162
2. **Aufbereitung von Schwimm- und Badebeckenwasser, Teil 1: Allgemeine Anforderungen.** DIN 19643–1 (4/1997)
3. **Trinkwassererwärmungs- und Leitungsanlagen; Technische Maßnahmen zur Verminderung des Legionellenwachstums; Sanierung und Betrieb.** DVGW Arbeitsblatt W 552 (1996)
4. **Hygienebewußte Planung, Ausführung, Betrieb und Instandhaltung raumlufttechnischer Anlagen.** VDI Richtlinie 6022 (1998)
5. Kommission des Bundesgesundheitsamtes „Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen“ (1988) **Anforderungen der Hygiene an die Wasserversorgung. Anlage zu Ziffer 4.4.6 und 6.7 der „Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen“.** Bundesgesundhbl 31: 254–256
6. Roth S (1997) **Vorkommen von Legionellen in Warmwassersystemen – Gefahr oder Hysterie?** ZdW Bay 9: 47–52
7. ISO 11731 (1998) **Water quality – Detection and enumeration of *Legionella*.** International Organization for Standardization, Switzerland
8. Szewzyk R, Allestam G, Stenström T (1991) **Improved recovery of Legionella from water samples by use of black membrane filters.** Zbl Hyg 192: 258–263
9. Brindle RJ, Stannett PJ, Cuncliff RN (1987) **Legionella pneumophila: comparison of isolation from water specimens by centrifugation and filtration.** Epidem Infect 99: 241–247
10. **Recherche et dénombrement des *Legionella* et *Legionella pneumophila*.** Normalisation française T 90–431, AFNOR 1993

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 657–660 © Springer-Verlag 1999

R. E. Schneider · Tübingen

„Ja zur Verantwortung, nein zur Schuldfrage"

Ein Schuldspruch ohne Strafe und zwei Freisprüche im Prozess gegen drei französische Minister wegen AIDS-verseuchter Blutprodukte

Zusammenfassung

„Ja zur Verantwortung, nein zur Schuldfrage" war die fast lakonische Antwort von Georgina Dufoix, ehemalige Ministerin für Soziales in der Regierung von Premierminister Laurent Fabius. Beide standen gemeinsam mit Gesundheitsstaatssekretär Edmond Hervé seit Ende Januar 1999 vor dem „Gerichtshof der Republik", der über die Schuld der drei Minister im Skandal um im Jahre 1985 mit HIV-verseuchtem Spenderblut befinden sollte.

Bereits 1996 hatte der direkt für die Blutspenden und Transfusionsblut verantwortliche Direktor des Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), Dr. Michel Garretta vier Jahre Gefängnis erhalten und war damals direkt im Flugzeug auf der Rückreise von den USA verhaftet worden. Garretta befindet sich inzwischen wieder auf freiem Fuß, doch ist seine berufliche Karriere zerstört. In dem jetzigen Prozeß, der bis einschließlich 9. März 1999 dauerte, sollten die politisch Verantwortlichen für die Transfusionen von HIV-verseuchtem Spenderblut zur Rechenschaft gezogen werden. Das Ausnahmetribunal endete nach rund fünfwöchiger Verhandlung vor dem „Court de Justice de la République" (Gerichtshof der Republik) mit Freisprüchen für Premier Laurent Fabius sowie für Sozialministerin Georgina Dufoix (die inzwischen zu den Zeugen Jehova übertrat und aus der Politik ganz ausschied). Dagegen wurde Staatssekretär Edmond Hervé in zwei Fällen schuldig gesprochen. Eine Verurteilung erfolgte jedoch nicht, weil, so die Begründung von Gerichtspräsident Le Gunehec, Mr. Hervé durch jahrelange Vorverurteilungen und Attacken aus der Öffentlichkeit genug bestraft sei. Das Urteil löste unter den im Gerichtssaal anwesenden Opfern der HIV-kontaminierten Bluttransfusionen sowie deren Angehörigen Stürme der Entrüstung aus. Sie wollen nun versuchen, auf dem Weg der gewöhnlichen Justiz, d.h. durch Schadensersatzprozesse, die drei Minister doch noch verurteilen zu lassen. Alle drei Angeklagten verließen den Gerichtssaal als freie Menschen.

Ein Ausnahmegericht für einen Ausnahmefall

Sowohl vor als auch nach dem Urteilsspruch des Sondergerichts verstummte die öffentliche Kritik an dessen Existenz nicht. Eingesetzt wurde es auf Betreiben der damaligen Oppositionspartei RPR, da ein ordentliches Gericht sich für nicht zuständig für eine Anklageerhebung gegen die drei Minister erklärt hatte, die übrigens alle drei der Parti Socialiste (PS) angehören. Da der von der Verfassung der V. Republik vorgesehene „Haute Court de Justice" ausschließlich Hochverrat von Regierungsmitgliedern in Amtsausübung behandeln sollte und dazu die aktive Mitwirkung von Senat und Abgeordnetenkammer notwendig war, wurde per Verfassungsänderung vom 27.7.1993 sowie durch ein Gesetz vom 23.11.1993 der „Court de Justice de la République" (CJR) geschaffen. Dem CJR gehören 15 Mitglieder – je zur Hälfte Justizbeamte und Parlamentarier – sowie der Gerichtspräsident Christian Le Gunehec an. Es gab einen Generalstaatsanwalt sowie einen Generalverteidiger. Den angeklagten Ministern standen darüber hinaus noch mehrere private Verteidiger zur Verfügung. Jedoch konnten die Opfer, die Hämophilen sowie andere Bluttransfusionsgeschädigte und deren Angehörige, nicht selbst und in Person als zivile Nebenkläger auftreten. Ihre „Dossiers" waren vor Aufnahme der Verhandlungen vom Gericht als Beweis- bzw. Anklagemittel geprüft wurden. Nur insgesamt sieben solcher „Dossiers" von AIDS-erkrankten Patienten waren zugelassen worden.

Trotz dieser a priori vom Parlament festgelegten Verfahrensweisen hat sich dieses Gericht bei seinem ersten

Richard E. Schneider
Brunnenstraße 16, D-72074 Tübingen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 657–660 © Springer-Verlag 1999

R.E. Schneider

„Responsible, but not guilty". The French trial against former members of the government because of HIV-contamination of blood products

Summary

In 1996, several employees of the French governmental organization for Blood Collection and Transfusions (CNTS) have been condemned by ordinary courts. They were found guilty in the affair on HIV-infected blood transfusions. Over 3800 persons, mostly hemophiliacs, have been infected in France and suffer from HIV disease. Many of them died already. The public in France urgently demanded the condemnation of the persons who were politically responsible for the time delay that postponed the introduction of HIV-tests for blood donations in France. Such a test was available from the american company ABBOTT in the early 1985, but the french authorities preferred to wait for the HIV-Test from Pasteur-Diagnostics. A special court, the „Court de Justice de la République", authorized to judge on members of the governement, has been created by the French Parliament on Nov. 23, 1993. Six years later, the three politicians, the former Prime Minister Laurent Fabius, the minister for Social Affairs, Mme Georgina Dufoix, and her undersecretary of state for health, Mr. Edmond Hervé, have been accused of involuntary homicide. March, 9, 1999, after five weeks of deliberations and statements, the CJR rendered his sentence: The former Prime Minister Laurent Fabius and the Minister G. Dufoix were discharged, but the secretary of state for health, Edmond Hervé, has been declared guilty. However, also Mr. Hervé could leave the court room as a free person, because the President of the Court, Mr. Christian Le Gunehec, didn't want to pronounce a judgement against him, as Mr. Hervé had to suffer from almost 15 years of public critics and attacks before he was found guilty. The hemophiliacs and other AIDS-patients as well as their families protested loudly against this judgement. They plan to file charges against the three ministers through a common court to hold them responsible.

offiziellen Auftreten als zuverlässig und wirksam erwiesen. Dies war sicher dem zeitweise auch heftig kritisierten Präsidenten Le Gunehec zu verdanken, der rund 15 Jahre nach den Vorfällen mit Vernunft und großem Einfühlungsvermögen in die Belange der HIV-Transfusionsopfer und anderer Geschädigter seine diffizile Aufgabe erledigte. Mag die Kritik in Frankreich mancherorts auch nicht verstummen – vor allem die Abgeordneten der Sozialistischen Partei PS zeigten sich öffentlich erbost über den Prozeß und die Verurteilung ihrer Parteifreunde –, so bleibt doch festzuhalten, daß das französische Parlament zwar nicht rasch, aber doch nachhaltig auf diesen AIDS-Blutskandal reagierte, der die Öffentlichkeit so sehr in Aufwallung brachte. Schließlich wurde am 9.3.1999 Gesundheitsstaatssekretär Edmond Hervé in zwei Anklagepunkten schuldig befunden, übersetzt in die juristische Fachsprache zweier fahrlässiger Tötungen sowie der fahrlässigen Körperletzung. Der Richter sah jedoch von der Verhängung einer Strafe ab, weil E. Hervé bereits durch die seit 15 Jahren andauernden öffentlichen Kritiken, Beschimpfungen und Bedrohungen bereits genug bestraft worden sei. Diesen Straferlaß gewährte der Richter kraft Art. 132–59 bzw. 132–59 STGB (Code Civil). Übrigens war Premierminister Laurent Fabius vom Parlament a priori nicht für eine Anklageerhebung freigegeben worden. Der frühere Premier, inzwischen Präsident der französischen Abgeordnetenkammer, mußte um eine Anklageerhebung gegen ihn selbst öffentlich bitten, um seine beiden ehemaligen Kabinettskollegen nicht alleinzulassen. Diesem Wunsch von L. Fabius ist das CJR wohl gerne nachgekommen. Zuletzt war das Gericht von den direkt Beteiligten aufgefordert worden, vor allem die strafrechtlichen Gesichtspunkte zu beachten und darüber zu entscheiden. Dies impliziert möglicherweise auch, daß die zivilrechtlichen Aspekte unberührt blieben und vielleicht doch noch ein Weg gefunden wird, auf dem die drei Minister vor einem ordentlichen Gericht belangt werden könnten.

Die Testfrage – oder welcher Bluttest ist gut genug?

Erstmals beschrieben wurde das AIDS-Syndrom 1981 in den USA als tödlich verlaufende Erkrankung, vor allem bei Homosexuellen und Drogenabhängigen. Im Februar 1983 entdeckte Prof. Luc Montagnier vom Pasteur-Institut in Paris das LAV (Lymphadenopathie-assoziiertes Virus), welches das AIDS-Syndrom auslöst. Im Sommer des gleichen Jahres präsentierte der US-Professor Robert C. Gallo vom NIH (National Health Institute) in Bethesda das HTLV-III-Virus, welches, wie sich später herausstellte, dem von Montagnier gefundenen LAV entsprach. Bald stritten sich beide Forscher um die Erstentdeckung des AIDS-Virus. Einigen konnte man sich gerade noch auf den gemeinsamen Namen HIV (aus LAV und HTLV). Dann vereiste das Klima zwischen den beiden Forschern und den beiden Ländern, so daß schließlich auf höchster politischer Ebene über das HIV und seine Erstentdeckung gesprochen werden mußte.

Anfang 1985 brachte das US-Pharmaunternehmen Abbott einen ersten HIV-Antikörpertest auf den Markt. Doch betrug dessen „falsch-positive Ergebnisrate" bis zu 40%, d.h. fast die Hälfte aller positiv getesteten Blutkonserven waren gar nicht positiv. Ein zweiter und möglicherweise ein dritter HIV-Antikörpertest des betreffenden Präparats wäre notwendig gewesen, um diese Fehlerquelle auszuschliessen. Angesichts dieser Lage entschloß sich Premierminister L. Fabius im Einvernehmen mit seinem wissenschaftlichen Berater Francois Gross in der Ministersitzung vom 9. Mai 1985, vorerst mit der Einführung des Abbott-Tests zu warten und auf den Test von Diagnostics-Pasteur zu warten, dessen Markteinführung unmittelbar bevorstand. Die dadurch entstehende Zeitlücke betrug mehrere Wochen. Am 19. Juni 85 bechloß Premier Fabius die Testung der Blutkonserven ab dem 1. August 1985 gesetzlich vorzuschreiben. Nachweislich lehnte es Sozialministerin Dufoix ab, den Beginn der gesetzlichen Blutkonserventestung auf den 1. Oktober 85 zu verschieben. Am 23.

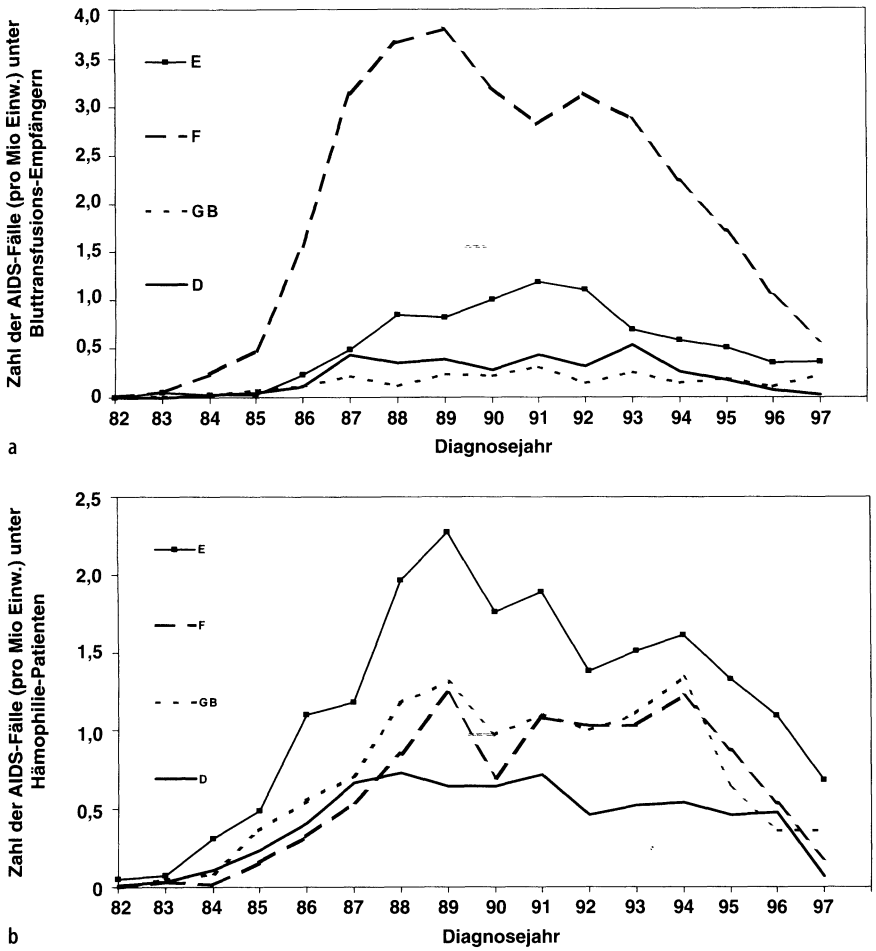


Abb. 1a, b ◀ **Verlauf der HIV-Epidemie bei (a) Transfusionsempfängern und (b) Hämophilen im europäischen Vergleich. Dargestellt ist die Zahl der AIDS-Fälle pro Millionen Einwohner im zeitlichen Verlauf in Spanien (*E*), Frankreich (*F*), Großbritannien (*GB*) und Deutschland (*D*). Auffällig ist v.a. die im Vergleich zu anderen Ländern höhere Zahl von durch Bluttransfusionen infizierten Personen in Frankreich. Da die Testung von Blutspendern in den verschiedenen Ländern jedoch nahezu zeitgleich vorgeschrieben wurde, ist zu vermuten, daß die hohe Zahl der Transfusions-assoziierten HIV-Infektionen in Frankreich eher auf die fehlende Spendervorauswahl zurückzuführen ist. Während in Deutschland und England seit Mitte 1983 eine Spenderauswahl durchgeführt wurde, um „AIDS-Risikogruppen" von der Spende auszuschließen, wurde eine entsprechende Auswahl in Frankreich 1983 zwar ebenfalls vorgeschlagen, aber nicht in die Praxis umgesetzt (so war z.B. bis 1987 die Sammlung von Blutspenden in Haftanstalten üblich)**

Juli 85 wurde in einem interministeriellen Ausschuß nach mehreren Sitzungen beschlossen, die Ausführungsbestimmungen zu dem neuen Test zu erlassen und die entstehenden Mehrkosten auf den Preis der Blutkonserven abzuwälzen. Dies wurde am 24. Juli 85 im französischen Amtsblatt („Journal officiel") veröffentlicht. Damit war Frankreich das 3. Land in Europa und das 5. weltweit, das einen Blutkonserventest gesetzlich vorschrieb.

Fabius entschied, wohl auch unter dem Eindruck des „AIDS-Krieges" zwischen Montagnier und Gallo, daß der HIV-Test von Pasteur von der Sozialversicherung zurückerstattet werden sollte, jedoch nicht der von Abbott. Diese offensichtliche Bevorzugung von Diagnostics-Pasteur durch Premier Fabius ergab sich allerdings erst nach mehreren Wochen Debatten und Erklärungen vor dem „Cour de Justice de la République".

Auf der anderen Seite muß aber auch berücksichtigt werden, daß aufgrund des Disputs Gallo-Montagnier die USA dem HIV-Test von Pasteur die Zulassung erst spät erteilten und der immense amerikanische Markt so praktisch von unliebsamer ausländischer Konkurrenz abgeschottet war. In jener Zeit um 1985–86 wurden Hunderttausende, wenn nicht Millionen Amerikaner, auf HIV-Antikörper getestet. Andererseits lieferten französische Pharmaunternehmen, wie z.B. das Institut Mérieux bei Lyon, bis November 1985 nicht-getestete Blutprodukte ins Ausland, d.h. auch nach Deutschland und in die USA.

Schlußbetrachtung

In den meisten europäischen Ländern kam es zu Un- bzw. Zwischenfällen mit HIV-verseuchtem Spenderblut. Doch war die Zahl der Transfusionsopfer mit über 3800 Fällen in Frankreich besonders hoch. Möglicherweise ist dies aber auch darauf zurückzuführen, daß dort besonders viele Blutspenden aus Gefängnissen bezogen wurden, wo es aufgrund der Konzentration von Drogengebrauchern eine besonders hohe Zahl von Risikopersonen gibt (Abb. 1a, b). Diese Praxis wurde inzwischen geändert. Auch sind die HIV-Tests in den letzten Jahren immer zuverlässiger geworden und die Zahl der durch Spenderblut Infizierten ging im Frankreich der 90er Jahre auf eine einstellige Ziffer zurück.

International sieht die Statistik Frankreich bei den Gerichtsprozessen und -verurteilungen weit vorn. Nur in der Schweiz wurde noch ein Blutspendeverantwortlicher vom Schweizer Roten Kreuz zu einer mehrmonatigen Bewährungsstrafe verurteilt. Hinzugefügt sei, daß in Deutschland im Verlauf des sog. AIDS-Blutskandals 1993 der Präsident des Bundesgesundheitsamtes D. Großklaus sowie Ministerialdirigent Manfred Steinbach vom Bundesgesundheitsministerium wegen angebli-

cher Nichtweitergabe von gemeldeten AIDS-Fällen in Folge von Transfusionen in den einstweiligen Ruhestand versetzt wurden. Gleichzeitig wurde in Deutschland ein AIDS-Fonds von Bund, Ländern und Pharmaindustrie ins Leben gerufen, um die durch HIV-verseuchtes Blut geschädigten Patienten zu entschädigen. Im Gegenzug mußten diese jedoch auf alle rechtlichen Ansprüche verzichten. In Frankreich wurde auch entschädigt, jedoch in weit geringerem Rahmen. Möglicherweise gehen jedoch die Gerichtsprozesse wegen HIV-verseuchten Bluttransfusionen doch noch weiter. Noch im Gerichtssaal im Internationalen Konferenzzentrum Kléber kündigten die AIDS-Opfer sowie deren Angehörige an, nun auf dem Weg eines gewöhnlichen Gerichts durch Prozesse wegen zivilrechtlicher Haftungsansprüche die drei Minister zu verklagen. Dafür müßte das Parlament die Immunität seiner Abgeordneten aufheben. Es sieht so aus, als werde der Skandal um HIV-verseuchtes Spenderblut die Franzosen noch einige Jahre begleiten.

Buchbesprechung

Hrsg.: T.U. Westblom, S.J. Czinn, J.G. Nedrud
Gastroduodenal Disease and Helicobacter pylori. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment

Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1999. 313 S., 34 Abb., 13 Tab., (ISBN 3-540-65084-9), DM 299,-

Es war vor 17 Jahren, daß B. Marshall das Bakterium Helicobacter pylori (H.p.), welches er Campylobacter pyloridis nannte, erstmals kultivierte. Zwei Jahre später gab er mit seinem spektakulären, erfolgreichen Selbstversuch zum Beweis des Zusammenhangs von H.p. und Gastritis den endgültigen Anstoß zu weltweiten intensiven Forschungsaktivitäten. Eine Fülle an Informationen hat sich seitdem angesammelt, und es war dringend notwendig, das derzeitige Wissen zu H.p. in einer zusammenfassenden Darstellung aufzuarbeiten. Dies ist mit dem vorliegenden Buch in hervorragender Weise geschehen. Wie B. Marshall in seinem Vorwort zu Recht herausstellt, ist dieses Buch von Wissenschaftlern geschrieben, die jeweils auf den einschlägigen Gebieten große praktische Erfahrungen haben.
Die 14 Kapitel des Buches sind in logischer Reihenfolge angeordnet. Inhaltliche Wiederholungen wurden mit wenigen Ausnahmen vermieden. Nach einem einleitenden Kapitel über die Entdeckung des Bakteriums und erste Studien schließt sich eine Darstellung der H.p.-Epidemiologie an. Trotz der vielen epidemiologischen Forschungsvorhaben zu den möglichen Übertragungswegen von H.p. auf den Menschen, kann zu dieser wichtigen Frage noch keine eindeutige Antwort gegeben werden. Die folgenden drei Kapitel beschäftigen sich ausführlich mit dem Zusammenhang zwischen H.p.-Infektion und Magen-/Darmkrankheiten: Chronische Gastritis und nicht-ulzerierende Dyspepsie; Duodenal- und Magenulkus; Magenkrebs und (MALT-)Lymphom. Herausgestellt wird, daß der oft postulierte Zusammenhang zwischen H.p. und nicht-ulzerierender Dyspepsie nicht durch die derzeitige, in ihren Aussagen kontroverse Literatur abgedeckt ist. Die Rolle, die H.p. in der Karzinogenese spielt, ist zwar noch weitgehend unbekannt, seine Stellung als Risikofaktor für Magenkrebs und Lymphom aber unbestritten.
Ein eigenes Kapitel ist der H.p.-Infektion im Kindesalter gewidmet, wobei Klinik, Diagnose und Therapie behandelt werden. Es schließen sich vier Kapitel an, die inhaltlich eng verzahnt sind: Mikrobiologie; Tiermodelle der H.p.-Gastritis; Infektionsmechanismen der H.p.-Infektion; Wirtsantwort auf H.p.-Infektion und Impfstoffentwicklung. Die Wichtigkeit der Tiermodelle für die Erweiterung des Verständnisses der Pathogenese aber auch für Behandlung und Impfstoffentwicklung wird hier sehr deutlich. Das Kapitel „Diagnose der H.p.-Infektion" gibt anschließend eine sehr umfassende Darstellung der diagnostischen Tests bzw. Untersuchungen und eine Bewertung ihrer Einsatzmöglichkeiten. Hochaktuell ist das Kapitel „Ökonomische Perspektiven in der Behandlung von H.p.-Infektionen". Ein großes Einsparungspotential durch eine H.p.-Eradikation wird beim Ulkus gesehen. Als ungeeignet für die Überlegungen erwies sich (erwartungsgemäß) die nicht-ulzerierende Dyspepsie. Dem Kapitel folgt eine Übersicht über die antibiotische Behandlung der H.p.-Infektion, wobei die vom Autor gegebenen Therapieempfehlungen mit denen der Maastricht-Konferenz der Europäischen H.p.-Studiengruppe (1997) im Einklang stehen. Das Nachwort „H.p. und die Zukunft" verspricht etwas mehr als es tatsächlich bietet: Das Kapitel stellt vor allem eine Zusammenfassung der vorangegangenen Kapitel dar.
Das vorliegende Buch erfüllt den Anspruch der Herausgeber, sowohl für den einschlägigen Wissenschaftler als auch für den praktisch tätigen Arzt interessant zu sein. Das vorhandene Schlagwortverzeichnis erleichtert die Suche bei bestimmten Fragestellungen. Besonders hervorzuheben ist, daß die Darstellung auf aktuellen Daten basiert (Literatur bis 1998), was bei einem so umfassenden Fachbuch nicht unbedingt selbstverständlich ist.

W. Thefeld (Berlin)

J. Heinrich, A. Mielck, I. Schäfer, W. Mey
Soziale Ungleichheit und umweltbedingte Erkrankungen in Deutschland – Empirische Ergebnisse und Handlungsansätze

Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft, 1998. 106 S., (ISBN 3-609-51590-2), DM 78,-

Im Dezember 1998 kündigte der ecomed Verlag zwei neue Veröffentlichungsreihen an, deren eine in der anderenorts bewährten Herausgeberschaft von Wichmann, Schlipköter und Fülgraff „Fortschritte der Umweltmedizin" dokumentieren soll und zu deren ersten Titeln das hier anzuzeigende Werk gehört, das auf einen Forschungsauftrag des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag zurückgeht.
Die soziale Ungleichheit drückt sich in der Existenz von Schichten aus, die hier anhand der skalierten Merkmale Ausbildung, Beruf und Einkommen, bzw. geeigneter Kombinationen aller drei Indikatoren, konstruiert werden. Anschließend werden dann aktuelle empirische Ergebnisse zum Zusammenhang von Schichtzugehörigkeit und Morbidität (bzw. Mortalität) in Deutschland zusammen mit einem Erklärungsansatz vorgestellt. In diesem Modell wird der Zusammenhang zwischen den einzelnen Krankheitshäufigkeiten als abhängigen Variablen und der Schichtzugehörigkeit als erklärender Variabler über drei „Einflußbereiche" hergestellt:
Gesundheitsverhalten, wobei Rauchen, Ernährung/Übergewicht und Bewegungsmangel in der Freizeit ausdrücklich als schichtabhängige Risikofaktoren erwähnt werden, andere, wie die Kraftfahrzeugbenutzung, der Freizeitlärm oder Alkoholkonsum jedoch nicht, obwohl sie sowohl schichtabhängig, wie auch für die Entstehung der von den Autoren betrachteten „umweltbedingten Erkrankungen" mitverantwortlich sind.
Gesundheitliche Versorgung: Nach Auffassung der Autoren sichert die Gesetzliche Krankenversicherung weitgehende Unabhängigkeit von der Schichtzugehörigkeit, so daß der Einfluß der gesundheitlichen Versorgung wohl zu Recht nicht weiter betrachtet wird.
Von entscheidender Bedeutung sind in dem Modell dagegen die **Lebensbedingungen**, nämlich der Arbeitsplatz, die Wohnung einschließlich der Raumluftqualität, das Wohnumfeld und – last but not least – die Umweltverschmutzungen – sie bilden die zentralen intermediären Variablen dieses Ansatzes. Im Hinblick auf die gleich zu beschreibende Auswahl der untersuchten Krankheiten hätten allerdings wohl auch geogene (Radon) und biogene (Pollen, pathogene Keime) Noxen wenigstens diskutiert werden müssen.
Die Auswahl der Autoren mußte sich vornehmlich an der Existenz einschlägiger Studien orientieren und führte bei den Noxen zu einer Konzentration auf Luftverunreinigungen unter Einbeziehung des Innenraums und der dort wirksamen Allergene sowie des (Verkehrs-) Lärms. An Krankheiten werden betrachtet: Allergien, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauferkrankungen und schließlich Krebs, darunter vor allem Lungenkrebs.
An dieser Stelle kann man zunächst konstatieren, daß die getroffene Auswahl pragmatisch gerechtfertigt ist und der Erklärungsansatz plausibel erscheint, da in den beiden betrachteten Einflußbereichen ein beträchtlicher Einfluß der Schichtzugehörigkeit auf das Vorliegen der genannten Risikofaktoren zu erwarten ist. Aber hier liegt nun auch das Problem der Untersuchung: Wenn in der sozial schwächeren Schicht der Anteil etwa der Raucher und der Beschäftigten mit Lärm- oder starker Gefahrstoffbelastung besonders hoch wäre, dann könnte das den Einfluß einer schichtspezifisch höheren Umweltbelastung auf viele der betrachteten Erkrankungen in dieser Bevölkerungsschicht leicht überdecken, denn Luftschadstoffe wirken teilweise nur verstärkend auf bereits bestehende Erkrankungen (z.B. Asthma, Pseudokrupp) und sind in keinem Fall die dominierenden Verursacher, letzteres gilt auch für den Lärm, und unterscheiden sich gerade dadurch vom Rauchen und manchen beruflichen Noxen. Die Autoren sind sich dieser Probleme bewußt, dennoch sollen, wie mehrmals betont wird, das Rauchen, die Ernährung und die beruflichen Expositionen in der Studie nicht dargestellt werden (S. 14), was bedeutet, daß nur Studien herangezogen werden können, die das Untersuchungskollektiv in seiner sozialen Schichtung erfaßt und die „Störgrößen" (Rauchen, Berufsexposition, ...) sorgfältig kontrolliert haben. Auch wo Kinder untersucht wurden, und damit die eben genannten Störgrößen wegfallen, muß geprüft werden bzw. berücksichtigt werden, daß eben nicht nur die Außenluftbelastung invers zur Schichthöhe verläuft, sondern auch die für Atemwegserkrankungen besonders wichtige Innenraumbelastung durch den Nebenstromrauch und andere Schadstoffe.
Die Autoren haben nun elf epidemiologische Studien bzw. Erhebungen (Umweltsurvey) an Kindern und sieben an Erwachsenen vornehmlich aus diesem Jahrzehnt ausgewertet, um die soziale Ungleichheit der Umweltbelastung sowohl expositions- wie wirkungsseitig zu prüfen. Es ist bekannt, daß Schadstoffkonzentrationen und Lärm in Emittenten- und Hauptverkehrsstraßennähe besonders hoch sind und die dort liegenden Wohngebiete von den Beziehern höherer Einkommen möglichst gemieden werden. Dementsprechend war etwa in Hamburg der Anteil ärmerer Haushalte in solchen Gebieten höher. Für den Innenraum haben die sog. Bitterfeldstudien eine positive Korrelation zwischen Wohnungsqualität und Schichthöhe ergeben – dieser urkapitalistische Zusammenhang hat anscheinend auch im real existierenden Sozialismus fortbestanden. Leider fehlen verwertbare Angaben zur Schadstoffbelastung im Innenraum in Abhängigkeit von der Schichthöhe (Allergene, flüchtige Organika, Radon). Das hat selbstverständlich große Bedeutung für die Interpretation der „krankheitsbezogenen Zusammenfassung der Ergebnisse" zur sozialen Ungleichheit. Sofern überhaupt eine Ungleichverteilung der Erkrankungen festzustellen ist, seien mit Ausnahme der Neurodermitis die Kinder der Unterschichten häufiger betroffen.
Bei den Erwachsenen sind die ärmeren Bevölkerungsteile besonders durch Lungenkrebs und Herz-Kreislauferkrankungen stärker gefährdet, wobei neben Luftvereinreinigungen und Lärm Aktiv- und Passivrauchen aber ebenfalls invers mit der Schichthöhe korrelieren und außerdem dominierende Risikofaktoren sind. Die meines Erachtens in diesem Zusammenhang entscheidenden Befunde zum relativen Gewicht der Luftverunreinigungen und des Lärms im Verhältnis zu diesen Faktoren referieren die Autoren aber nicht, obwohl solche Aussagen, z.B. im Lärmfall, durchaus vorliegen. Ebensowenig erfährt der Leser, daß beispielsweise die anorganischen Reizgase, die die Beschwerden der Asthmatiker erheblich verschlimmern, auf den Pseudokrupp nur einen marginalen und die Neurodermitis gar keinen Einfluß haben. Hier klafft eine entscheidende, von den Autoren aber mit keinem Wort kommentierte Lücke in ihrer Argumentation. Die in der Zusammenfassung gemachte Aussage „... die vorliegenden Daten zu schichtspezifischen Unterschieden in der Exposition ... erlaube es ... nicht, die offensichtlich nachweisbare umweltbedingte gesundheitliche Ungleichheit zu erklären" ist weder nachvollziehbar noch gedeckt.
Politik hat es vornehmlich mit sozialer Ungleichheit zu tun, folglich ist die vorliegende Untersuchung von hoher umwelt- und gesundheitspolitischer Brisanz. Der Bundestag als der ursprüngliche Adressat dieser Studie erhält hier aber ein Bild, das hinsichtlich des relativen Gewichts der verschiedenen Risikofaktoren im Gesundheitsverhalten und den Lebensbedingungen undifferenziert bleibt und daher als Entscheidungshilfe ungeeignet ist. Entsprechend nichtssagend fallen auch die ausgesprochenen Empfehlungen aus. Fragen nach Effektivität und Effizienz alternativer Maßnahmen – mehr Gewicht auf die Beeinflussung des Verhaltens oder auf den Immissionsschutz und dort eher in der Außenluft oder im Innenraum? – können anhand des hier vorgelegten Materials nicht beantwortet werden.
Am Beginn dieser neuen und thematisch wichtigen Veröffentlichungsreihe sollten Herausgeber und Verlag ihre Maßstäbe und die Preisgestaltung vielleicht noch einmal überprüfen.

M. Fischer (Berlin)

Kommentar zur Rezension von Herrn Dr. Manfred Fischer zum Buch von:

J. Heinrich, A. Mielck, I. Schäfer, W. Mey:
Soziale Ungleichheit und umweltbedingte Erkrankungen in Deutschland – Empirische Ergebnisse und Handlungsansätze

Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft, 106 S., 1998, (ISBN 3-609-51590-2), DM 78,-

Wir freuen uns, daß Herr Fischer mit uns im Hinblick auf die große Bedeutsamkeit des aufgegriffenen Themas übereinstimmt. Die kritischen Anmerkungen in der Rezension beziehen sich in erster Linie auf die fehlende Einbeziehung von Gesundheitsverhaltensmerkmalen in die Assoziation zwischen sozialer Ungleichheit und umweltbedingten Erkrankungen. Zweifelsfrei spielen Merkmale des Gesundheitsverhaltens für die Erklärung von sozialer und gesundheitlicher Ungleichheit eine maßgebliche Rolle. Dennoch war es das Anliegen dieser Arbeit, in einem ersten Schritt empirische Studien in Deutschland im Hinblick auf die Assoziation zwischen sozialer Ungleichheit und umweltbedingten Erkrankungen einem systematischen Review zu unterziehen. Dabei wurde erklärtermaßen auf die Einbeziehung des Verhaltensbereiches verzichtet. Das ergab sich zum einen daraus, daß der Forschungsauftrag des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag explizit die Einbeziehung der Gesundheitsverhaltensebene sowie der arbeitsplatzbedingten Expositionen bei diesen Betrachtungen ausgeschlossen hat. Zum anderen ergeben sich Handlungsansätze für Politiker insbesondere in jenen Bereichen, in denen der Einzelne sich hohen Schadstoffexpositionen und den damit verbundenen gesundheitlichen Risiken durch eine Verhaltensänderung nicht entziehen kann. In diesem Sinne erfolgt eine klare Schwerpunktsetzung des Reviews, bei der die zweifelsfrei bedeutsame Ausgewogenheit zwischen Verhaltens- und Verhältnisprävention bewußt nicht diskutiert wird. Die vorgelegte Übersicht macht den Mangel an empirischen Ergebnissen zum Themenbereich „soziale Ungleichheit und umweltbedingte Erkrankungen in Deutschland" deutlich. Sie stellt einen ersten Schritt dar, um den weiteren Forschungsbedarf zu identifizieren. Zukünftige Forschung wird auch verhaltensbedingte Merkmale – die bislang, von wenigen Ausnahmen abgesehen, gar nicht berücksichtigt worden sind – einbeziehen. In diesem Sinne stellt die vorgelegte Übersicht eine erste systematische Zusammenfassung empirischer Ergebnisse zum einschlägigen Thema in Deutschland dar. Die fehlende Einbeziehung von Merkmalen des Gesundheitsverhaltensbereiches ist nicht der adäquate Maßstab zur Beurteilung dieses Übersichtsartikels. Aus unserer Sicht wird die Einschätzung des Rezensenten der Bedeutung des vorgelegten Übersichtsartikels nicht gerecht.

Joachim Heinrich

Neue Bücher

In den vergangenen Wochen erreichten uns die unten aufgeführten Neuankündigungen. Ausgewählte Titel werden in nächster Zeit besprochen.

D. Loew, M. Habs, H. D. Klimm, G. Trunzler
Phytopharmaka-Report
2., überarb. u. erw. Aufl.; Darmstadt: Steinkopff, 1999. 268 S., (ISBN 3-7985-1159-4), brosch., DM 49,80

H. R. Zerkowski, G. Baumann
HerzAkutMedizin
Darmstadt: Steinkopff, 1999. Ca. 550 S., (ISBN 3-7985-0992-1), geb., DM 298,–

V. Mersch-Sundermann
Umweltmedizin
Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 752 S., 191 Abb., 255 Tab., (ISBN 3-13-110271-3), geb., DM 398,–

J. U. Müller, H. Burchert, M. R. Gaab
Medizinische Telekommunikation
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. Ca. 150 S., 17 Abb., (ISBN 3-540-65204-3), brosch., DM 59,–

E. Deutsch
Medizinrecht
4., neu bearb. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 739 S., (ISBN 3-540-65355-4), geb., DM 219,–

H. Käsler-Heide
Diagnose: Tod und Sterben
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 172 S., 5 Abb., (ISBN 3-540-65540-9), geb., DM 69,–

R. Schmidt
Werkstoffverhalten in biologischen Systemen
2. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 413 S., 339 Abb., 96 Tab., (ISBN 3-540-65406-2), brosch., DM 159,–

M. V. Singer, S. Teyssen
Alkohol und Folgekrankheiten
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 616 S., 119 Abb., 136 Tab., (ISBN 3-540-65094-6), geb., DM 198,–

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 663–668 © Springer-Verlag 1999

Leserbriefe

Anmerkungen zu der Empfehlung der Badewasserkommission über „Hygieneanforderungen an künstliche Bioteiche"

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1998) 41:441–443

Die Badewasserkommission behauptet, daß die Grenzwerte der EU-Badegewässerrichtlinie den hygienischen Problemen von künstlich angelegten Bioteichen, die als Badegewässer benutzt werden, nicht gerecht würden. Sie empfiehlt deshalb, die Hygieneanforderungen wesentlich zu erhöhen, wie es aus der Gegenüberstellung der beiden Parameter *E. coli* und Fäkalstreptokokken bzw. Enterokokken in Tabelle 1 deutlich wird. Weil jedoch nicht nur mehr Parameter, sondern auch wöchentliche Untersuchungen gefordert werden, erhöhen sich die Untersuchungskosten für die Betreiber ganz beträchtlich. Nach Ansicht der Badewasserkommission geschieht das zum Nutzen der Besucher, die letztlich für diese Kosten aufzukommen haben. Die einzig wirklichen Nutznießer dürften allerdings die Ausrüster und Untersuchungslaboratorien sein, die in der Badewasserkommission erkennbar stärker vertreten sind als die Betreiber von Bädern. Dabei stehen letztere den tatsächlichen Interessen der Besucher wohl am nächsten.

So führt bereits die Zusammensetzung der Badewasserkommission zu ersten Zweifeln, ob sich ihre Empfehlung erstrangig und objektiv am Wohl der Badenden orientiert. Sie verdichten sich, denn die Argumentation der Badewasserkommission, mit der sie ihre Empfehlung begründet, läßt nicht nur logische Denkfehler, sondern darüber hinaus auch erhebliche fachliche Wissensdefizite erkennen:

1. Zwar macht die EU-Richtlinie keinerlei Aussagen zur Mindestgröße eines natürlichen Badegewässers, aber die Badewasserkommission behauptet, die Grenzwerte der EU-Badegewässer-Richtlinie seien nur „für freie Badegewässer mit einem großen Volumen gedacht". Daraus leitet sie ihre eigene Empfehlung ab. Sie beschränkt ihre Forderung jedoch nach höheren Qualitätsstandards keineswegs auf kleine künstliche Bioteiche mit hoher Belegung, sondern dehnt sie auf alle künstlich zum Baden angelegten Bioteiche bzw. Oberflächengewässer aus, gleichgültig wie groß oder klein sie sind. Damit führt sie allerdings ihre eigene Begründung für verschärfte Qualitätsstandards ad absurdum, die sich allein auf die Infektionsmöglichkeiten in kleinen Bioteichen bei hoher Belegung beziehen.

2. Zudem führt die Empfehlung der Badewasserkommission zu erheblicher Rechtsunsicherheit. Während die Badewasserqualität und die Untersuchungshäufigkeit von natürlichen Badegewässern europaweit durch die EU-Richtlinie geregelt sind, werden für alle künstlich zum Baden angelegten Bioteiche mehr Untersuchungen gefordert, die entsprechend höhere Kosten verursachen. Dabei unterscheidet sich ein künstlich zum Baden angelegter Bioteich in nichts von einem künstlich entstandenen Baggersee, dessen Badewasserqualität nach der EU-Richtlinie beurteilt wird und deshalb wesentlich kostengünstigeres Baden ermöglicht.

3. Nach Ansicht der Badewasserkommission sind bei der Bewertung von Fäkalindikatoren (*E. coli*, Enterokokken) aus künstlichen Bioteichen andere Kriterien anzuwenden als bei freien Badegewässern. Angeblich sollen sie in Bioteichen primär frische, in natürlichen Badegewässern dagegen ältere fäkale Verunreinigungen anzeigen. Doch weil es zwischen Bioteichen und freien Badegewässern in Wirklichkeit gar keine generellen, sondern nur graduelle Unterschiede gibt, reduziert sich das Problem auf die banale Tatsache, daß wöchentliche Untersuchungen natürlich doppelt so oft fäkale Verunreinigungen erfassen wie die in der EU-Richtlinie vorgesehene 14tätigen. Die Behauptung, wonach sich das Konzentrationsverhältnis der Fäkalindikatoren und der Krankheitserreger, auf die sie hinweisen sollen, im Lauf der Zeit zugunsten der gut überlebensfähigen Fäkalbakterien *E. coli*

Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Hans E. Müller
Alter Rautheimer Weg 16, D-38126 Braunschweig

Tabelle 1
Vergleich der hygienischen Untersuchungen von Badegewässern nach der EU-Richtlinie und der Forderung der Badegewässerkommission

Parameter	Geltende EU-Richtlinie	Empfehlung der Badewasserkommission
E. coli/100 ml		
a) Grenzwert	2000	100
b) Untersuchungshäufigkeit	14tägig oder seltener [1]	wöchentlich
Enterokokken/100 ml		
a) Grenzwert	–	50
b) Untersuchungshäufigkeit	nur bei Verdacht [2]	wöchentlich

[1] Hat eine in früheren Jahren durchgeführte Probenahme Ergebnisse erbracht, die sehr viel günstiger sind als die o.g. Forderungen und ist kein neuer Faktor hinzugekommen, der die Qualität der Gewässer verringert haben könnte, so können die Behörden die Häufigkeit der Probenahmen um einen Faktor 2 verringern.
[2] Der Gehalt ist von den zuständigen Behörden zu überprüfen, wenn eine Untersuchung in dem Badegebiet auf eine Verschlechterung der Wasserqualität schließen läßt.

und Enterokokken verschiebt, stimmt in dieser pauschalen Form nur zur Hälfte, nämlich für die Enterokokken.

4. Der infektiologische Wissensstand der Badewasserkommission ergibt sich decouvrierend offen aus dem folgenden Zitat über drei ihrer Ansicht nach in Freibädern exemplarische Erreger: *„Rotaviren treten im Darm von Mensch und Tieren auf. Ihre Konzentration kann 10^{12} PFU/g Stuhl (PFU=Plaque Forming Unit) betragen. Die unbeabsichtigte Freilassung beim Baden kann daher eine Größenordnung von 10^{8} PFU je infizierte Person erreichen. Die Infektionsdosis liegt bei weniger als 10 PFU. Bei einer Aufnahme dieser Menge wird erfahrungsgemäß die Mehrheit der Exponierten mehr oder minder schwer erkranken. Für den Darmparasiten Cryptosporidium und für das Bakterium E. coli O157:H7, den Erreger der enterohämorrhagischen Darmentzüngung (EHEC), liegen die Infektionsdosen in der gleichen Größenordnung. Diese Krankheitserreger können von Badenden ausgeschieden werden, die keine Symptome aufweisen, deren Wohlbefinden unbeeinträchtigt ist und die demzufolge keine Bedenken haben zu baden. Die Dauer der Inaktivierung dieser Krankheitserreger im Gewässer kann Wochen und länger betragen.“* Dieser Aussage sind in Tabelle 2 die in den USA für die Jahre 1991–96 erfaßten Badewasserinfektionen gegenübergestellt. Darin sind nicht nur die in Oberflächengewässern erworbenen Infektionen enthalten, sondern auch die aus Hallen- bzw. Beckenbädern und Whirlpools.

5. Nach Tabelle 2 ist *Cryptosporidium parvum* der häufigste Erreger von Badewasserinfektionen, wenngleich die Verhältnisse nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar sind. Die meisten dieser Cryptosporidium-Infektionen wurden nämlich nicht in Oberflächengewässern, sondern in Pools erworben. Schließlich ist Cryptosporidium in den USA auch der häufigste Erreger von Trinkwasserinfektionen, denn viele Oberflächengewässer sind hier durch die intensive Rinderzucht kontaminiert. Nur in diesem Zusammenhang besteht also eine ernsthafte Infektionsgefahr durch Cryptosporidium.

6. Die von der Badewasserkommission erwähnte *Escherichia coli* O157:H7 macht in Tabelle 2 gerade einmal 2% aller Infektionen aus, insofern ist sie alles andere als exemplarisch.

7. Die beispielhaft genannten Rotaviren sind als Erreger von Badewasserinfektionen völlig unbekannt. Das ist nicht verwunderlich, denn normalerweise infizieren sich bereits Kleinkinder, so daß Fünfjährige zu 95% immun sind. Damit sind sie vor weiteren Infektionen weitgehend geschützt, und die erneute Aufnahme der Erreger verursacht im Gegensatz zur Behauptung der Badewasserkommission nur noch klinisch inapparente oder abortive Infektionen. Es kommt hinzu, daß Rotavirus-Infektionen in den gemäßigten

Tabelle 2
Die Badewasser-bedingten Infektionen und ihre Erreger in den USA 1991–96 [MMWR 42 (1993) 5; 45 (1996) 1; 47 (1998) 5]

Art der Erkrankung	Erreger	Zahl der Ausbrüche	Zahl der Infizierten
Dermatitis	*Pseudomonas aeruginosa*	15	278
	Schistosoma spec.	2	121
Gastroenteritis	*Cryptosporidium parvum*	11	6670
	Escherichia coli O157:H7	5	218
	Gardia intestinalis	9	252
	Norwald-Virus	1	55
	Salmonella enterica	1	3
	Shigella spec.	8	853
Leptospirose	*Leptospira spec.*	1	6
Meningoenzephalitis	*Naegleria fowleri*	13	13
Pharyngitis Pontiac-Fieber	Adenovirus 3	1	595
	Legionella spec.	4	49

Klimazonen praktisch nie im Sommer und während der Freibadesaison auftreten, sondern fast ausschließlich im Winter. Es sind die typischen Erreger einer Wintergastroenteritis.

8. Nicht direkt falsch, aber zumindest tendenziös irreführend ist die Aussage: *„Ein Badender sondert bei jedem Bad 2,3 bis 2,6 Milliarden Mikroorganismen ab, darunter u.U. die oben erwähnten Krankheitserreger."* Wie schon erläutert und durch Tabelle 2 belegt, kommen die erwähnten Krankheitserreger bei Badenden teils gar nicht oder nur sehr selten vor. Die 2,3 bis 2,6 Milliarden in das Badewasser abgegebenen Mikroorganismen sind also in aller Regel völlig harmlos. Sie werden ebenso bei jedem Händedruck direkt von Mensch zu Mensch übertragen.

Stellungnahme des Geschäftsführers der Badewasserkommission des Umwelbundesamtes, **Dr. J. M. López-Pila**, zu den Anmerkungen von Prof. Dr. H. E. Müller

Die Prävention von badebedingten Erkrankungen ist eine wichtige Aufgabe des Umweltschutzes – Unkenntnis über deren Anzahl kein Grund für Nichtstun

Zum Begriff „künstlicher Bioteich" im Sinne der Empfehlung „Hygieneanforderungen an künstliche Bioteiche, die als Badegewässer benutzt werden"

Der Wunsch vieler kommerzieller Anbieter von Badeattraktionen (Hotels, Ferienanlagen, u.ä.), ein möglichst ansprechendes Freizeitangebot für potentielle Kunden zu präsentieren, gepaart mit der Bestrebung, möglichst wenig Geld zu investieren, hat dazu geführt, sog. Bioteiche mit Bademöglichkeit in das Angebot aufzunehmen. Diese Bioteiche verfügen über keine Desinfektion; ihre Wasseraufbereitung ist rudimentär. Daher sind sie preiswerter zu errichten und zu betreiben als Schwimmbäder mit Wasseraufbereitung und Desinfektion nach DIN 19643.

Die Empfehlung der Badewasserkommission „Hygieneanforderungen an künstliche Bioteiche, die als Badegewässer benutzt werden" ist darauf gerichtet, der unkontrollierten Entstehung von solchen Bioteichen Einhalt zu gebieten und einen hygienisch vertretbaren Betrieb zu gewährleisten. Dabei ist der Ausdruck „künstlich angelegte Oberflächengewässer" als künstlich zum Zweck des Badens angelegter Oberflächengewässer zu verstehen. Baggerseen sind nicht das Ziel der Empfehlung, weil davon ausgegangen wird, daß es bei diesen zu einem Wasseraustausch mit dem Grundwasser kommt, was, zusammen mit einer Begrenzung der Anzahl der Badenden gemäß der „Richtlinien für den Bäderbau, Objektplanung Naturbäder" des „Koordinierungskreises Bäder" (KOK-Richtlinien), eine hinreichende Menge Frischwasser pro Benutzer gewährleisten sollte.

Professor Müllers Bemerkung ist berechtigt, daß auch in kleinen intensiv besuchten natürlichen Badeseen, bei denen die Empfehlungen in den KOK-Richtlinien nicht eingehalten werden (z.B. nur 20% der Fläche als Badeflächer) ähnliche hygienische Probleme bestehen, wie bei den künstlich angeleg-

Dr. J. M. López-Pila
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Corrensplatz 1, D-14195 Berlin

ten Bioteichen. Dies ist aber kein Grund, diese unerfreuliche Situation zur neuen Norm zu erheben. Besonders deutlich wird diese Problematik, wenn in den Bioteichen noch Extrabereiche als Kleinkinderbecken abgetrennt werden, die sehr wenig Wasseraustausch haben und bei denen die Kontaminationsgefahr (inkontinente Kleinkinder) besonders hoch ist.

Mikrobiologische Werte in Badegewässern und ihre Beziehung zu badewasserbedingten Erkrankungen

Es muß bezweifelt werden, daß die Ursache eines großen Teils der badewasserbedingten Erkrankungen von endogenen Erregern verursacht wird. Professor Müller beruft sich dabei auf die Untersuchung von Albert H. Stevenson (1953). Aber in dieser Veröffentlichung konnten wir keinerlei Bezug auf eine Ätiologie von endogenen Erregern finden. Stattdessen heißt es in der Summary and Conclusions: „*Specific correlations between illness incidence and bathing in waters of a particular bacterial quality were observed in two instances ...*" und: „*... it does provide a warning signal.*" Daß auch in Gewässern von guter bakteriologischer Qualität die Anzahl der Erkrankten doppelt so hoch war wie in der nichtbadenden Kontrollgruppe, ist im Licht späterer Untersuchungen verständlich. Wie spätere Untersuchungen zeigten [1], sind Indikatorbakterien in fäkalkontaminierten Gewässern lognormal verteilt, d.h., aufgrund von vielfältigen Einflüssen wie Strömung, Sonneneinstrahlung, Regen, etc. variiert die Indikatorkonzentration innerhalb sehr weiter Grenzen außerordentlich stark. Daher sind für die Beurteilung von Gewässern eine größere Anzahl von mikrobiologischen Analysen erforderlich. Wie kontaminiert diejenigen Gewässer waren, die von Stevenson als bakteriologisch von guter Qualität eingruppiert wurden, läßt sich nachträglich nicht beurteilen, da eine synchrone Bade- und Beprobungstätigkeit in der Untersuchung nicht stattfand.

In den epidemiologischen Arbeiten von Kay et al. (von Professor Müller zitiert) und Fleisher et al. [2] Anfang der neunziger Jahre, wurde das Problem der lognormalen Verteilung dagegen in der experimentellen Anordnung berücksichtigt. Professor Müller erwähnt selbst, aus den Studien von Kay et al., daß „*30–50 Enterokokken in 100 ml Badewasser (das Risiko ...) verdoppelt*". Die gleiche Untersuchung deckte auf, daß bereits bei einer Konzentration von 30 bis 50 Enterokokken in 100 ml das Risiko einer Gastroenteritis beim untersuchten Kollektiv von 548 Probanden erhöht ist, während in den Gewässern, die geringere Enterokokken-Konzentrationen aufwiesen, Gastroenteritiden nicht häufiger auftraten als bei der nichtbadenden Kontrollgruppe.

Im übrigen sind nach der o.e. Untersuchung von Stevenson eine Vielzahl von weiteren epidemiologischen Studien zu Badegewässern durchgeführt worden. In einer Übersichtsarbeit führt A. Prüss [3] eine kritische Übersicht bei 21 davon durch und kommt zu dem Ergebnis, daß „*The review strongly suggests a causal dose-relationship between gastrointestinal symptoms and recreational water quality measured by bacterial indicator counts.*" Es besteht angesichts dieser Ergebnisse keine Notwendigkeit, „endogene Erreger" zu bemühen, um eine Erklärung für die Erkrankungen nach dem Baden zu finden. Diese Erkrankungen werden ohne Zwang durch die fäkale Verunreinigung des Badewassers erklärt.

Diese Ergebnisse der Epidemiologie von Badegewässern hat die EU dazu bewogen, bei der anstehenden Novellierung der Badegewässerrichtlinie u.a. eine Verschärfung der Grenzwerte der Fäkalindikatoren anzustreben. Im letzten Entwurf (nach Durchgang im Europäischen Parlament) sind die folgenden Werte vorgesehen: (Enterokokken) Grenzwert (I): 100 KBE in 100 ml; Leitwert (G): 50 KBE in 100 ml.

Auch die Weltgesundheitsorganisation beabsichtigt, Richtlinien herauszugeben, die u.a. Empfehlungen für die mikrobiologische Badewasserqualität enthalten. Gewässer mit einer Enterokokken-Konzentration von 50 KBE in 100 ml werden in den WHO-Richtlinien als „moderate contaminated" bezeichnet. Die Badewasserkommission des Umweltbundesamtes empfiehlt, daß die Konzentration von Enterokokken in gewerblichen Bioteichen 50 KBE in 100 ml nicht übersteigt. Bedenkt man, daß in solchen Bioteichen mit einem intensiven Publikumsverkehr zu rechnen ist und daß eine Desinfektion des Wassers nicht stattfindet, dann erscheint die Höhe des Wertes nicht überzogen. Denn diese Indikatorkonzentration

- zeigte in Kohortenstudien einen Kontaminationsgrad an, bei dem die Gastroenteritishäufigkeit erhöht war
- ist im Entwurf der künftigen EU-Badegewässerrichtlinie als Leitwert vorgesehen und
- wird im Entwurf der WHO-Richtlinie bereits als Indikator einer mäßigen fäkalen Kontamination angesehen.

In Österreich sind übrigens ähnlich strenge Grenzwerte wie in der Empfehlung vorgesehen. Selbst bei Einhaltung dieser, von Ihnen als zu streng angesehenen Werte, wird natürlich nicht die Übertragung von Krankheitserregern von einem Badenden auf den anderen verhindert, wie dies in aufbereitetem und desinfiziertem Badebeckenwasser geschieht. Es besteht also in diesen Bioteichen unabhängig von der zugelassenen Konzentration an Indikatorbakterien ein höheres potentielles Erkrankungsrisiko als in desinfizierten Schwimm- und Badebecken. Dieser Sachverhalt sollte der Bevölkerung erläutert und in die Entscheidung beim Bau eines Bioteiches miteinbezogen werden.

Heranziehen der Konzentrationen von Krankheitserregern (Rotaviren, enteropathogene *E. coli*, etc.) für die Abschätzung von Risiken

Datenerfassung

Wasseraufbereitungsmaßnahmen werden danach bewertet, wie effizient sie bestimmte Krankheitserreger entfernen. So werden z.B. in den USA Trinkwasseraufbereitungsmaßnahmen für Wasser aus Oberflächengewässern danach ausgewählt, ob sie in der Lage sind,

Giardiacysten, Hepatitis-A-Viren, Rotaviren, etc. mit einer vorgegebenen Effizienz zu entfernen. Rotaviren eignen sich insofern gut für die Abschätzung von Infektionsrisiken und für die Bewertung der dazu adäquaten Aufbereitungsmaßnahmen, da sie zu der kleinen Gruppe der Krankheitserreger gehören, bei denen die Infektiosität empirisch mit Freiwilligen bereits quantitativ bestimmt worden ist [4]. Daß Rotavirus-Infektionen im Sommer nicht vorkommen, ist unrichtig. Sie kommen vor, wenn auch ihre Inzidenz kleiner ist als im Winter. Wie Sie erwähnen, kommt es nach einer durchgemachten Rotavirus-Infektion bei einer späteren Infektion mit einem anderen Stamm zu einer Gastroenteritis mit abgemilderten Symptomen. Dabei scheidet der Infizierte selbst Viren aus und ist ansteckend. Wir halten diese Vorkommnisse nicht für harmlos.

Trinkwasserbedingte Rotavirusinfektionen sind häufig beschrieben worden (zum Beispiel: Hopkins, A., et al. (1984); [5]; Hung, T., et al. (1983) [6]; siehe auch Gerba, C. P., et al. (1996) [7]). Da die Infektion mit Rotaviren durch Ingestion erfolgt, ist nicht einzusehen, warum es trinkwasserbedingte, jedoch, wie Sie behaupten, keine badewasserbedingten Infektionen, geben soll. Denn Rotaviren findet man in Badegewässern sehr wohl, wenn man sich die Mühe macht, nach ihnen zu suchen (siehe [7]). Auch in Ländern mit einer Abwasserklärung nach dem Stand der Technik findet man in Gewässern Rotaviren und andere Viren, sofern man geeignete Nachweisverfahren anwendet [8, 9].

Und wo bleiben die Infektionen mit Rotaviren in den amerikanischen Statistiken?

Diese Frage kann man nur mit Vermutungen beantworten. Die Definition der Centers for Desease Control (CDC) in Atlanta bzw. der EPA geht bei der Erfassung einer Epidemie oder eines Krankheitsausbruchs von drei oder mehr Erkrankungen aus. Typischerweise werden solche Ausbrüche erfaßt, die in geschlossenen Gruppen vorkommen (Ferienlager von Boy Scouts, Schülercamps, Sportlergruppen, u.s.w.). Der Ausbruch von Norwalk Viren in der Tabelle 1 ist ein gutes Beispiel, um die Problematik der Erfassung darzustellen: Zwischen 1991 und 1996 wird nur ein einziger Ausbruch registriert. Dieser umfaßte aber 55 Infizierte. Der Verdacht liegt nahe, daß ein Ausbruch mit einem geringen Umfang möglicherweise gar nicht als solcher aufgefallen wäre. In diesem Fall hätte man auch behaupten können, daß Norwalk Viren keine badewasserbedingten Erkrankungen verursachen. Es liegt in der Natur des Erfassungssystems, daß Einzelerkrankungen und zahlenmäßig kleine Ausbrüche gar nicht erst als solche auffallen und daß der überwiegende Teil der badewasserbedingten Erkrankungen nicht erfaßt wird. Aufgrund von Überlegungen zu der Ingestionsmenge von Badewasser und der Infektiosität der Erreger muß man annehmen, daß die Kontamination des Badewassers ganz massiv sein muß, bevor es zu einem auffälligen epidemischen Ausbruch kommt. Es ist aus diesem Grund auch nicht damit zu rechnen, daß Einzelerkrankungen, die wahrscheinlich die zahlenmäßig größere Gruppe der Erkrankungen ausmachen, bemerkt werden.

Es ist daher von einer Untererfassung aller wasserbedingten Infektionen, auch von den Rotavirusinfektionen, auszugehen. Diese Untererfassung ist in den meisten europäischen Ländern noch ausgeprägter als in den USA, da es in Europa an Institutionen und Verwaltungsstrukturen fehlt, die wie die CDC die Erfassung von wasserbedingten Erkrankungen überhaupt als ihre Aufgabe ansehen.

In Deutschland kann man in Badegewässern, sofern sie fäkal kontaminiert sind, auch Viren finden; auch in den Gewässern um die deutsche Hauptstadt (siehe z.B. Kopecka et al. (1993) [10]). Diese Ausführungen rechtfertigen, nach wie vor Daten zu Rotaviren und zu anderen Krankheitserregern für die Aufstellung von Risikoabschätzungen zu verwenden. Cryptosporidien und *E. coli* O157:H7 wurden in der Empfehlung als Beispiele für „neue" Krankheitserreger aufgeführt, mit denen man vor einigen Jahren noch nicht rechnete. Cryptosporidien als Krankheitserreger wurden erwähnt, weil sie bei wasserbürtigen Ausbrüchen, wie von Professor Müller auch zitiert, eine wichtige Rolle spielen. Der typische Übertragungsweg im Badebecken ist von einem badenden Ausscheider auf andere Mitbadende, v.a. bei ungenügender Aufbereitung des Wassers. In Bioteichen ohne effektive Aufbereitung und Desinfektion muß beim Vorhandensein eines badenden Ausscheiders mit der Infektion vieler Badender gerechnet werden.

E. coli O157:H7 konnte zwar noch nicht für viele wasserbürtige Ausbrüche verantwortlich gemacht werden, ruft jedoch v.a. bei Kindern sehr schwere Infektionen mit Todesfolge oder z.T. lebenslangen Behinderungen (HUS) hervor. Eine besondere Vorsorge hinsichtlich dieses Krankheitserregers erscheint daher gerechtfertigt.

Grundsätzliches zur Hygiene des Wassers

Vermutlich würde Professor Müller mit der Kommission darin übereinstimmen, daß das Szenario der Infektionserreger in ihrer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit einem ständigen Wechsel unterworfen ist. Es sei an AIDS, BSE, Legionellose und an die Erkrankungen aufgrund von pathogenen *E. coli* erinnert, sämtlich Erkrankungen, die erst in den letzten 20–30 Jahren ihren Schreckensauftritt gehabt haben. Nichts berechtigt uns zu der Annahme, daß von nun an alles so bleiben wird, wie es im Augenblick ist. Ganz im Gegenteil, wir müssen auf das Auftreten von neuartigen Krankheitserregern vorbereitet sein. Aber dieses Bewußtsein sollte in uns eine feine Sensibilität hervorrufen und uns dazu anleiten, äußerst behutsam mit denjenigen Umweltmedien umzugehen, die historisch für die Ausbreitung von Krankheitserregern wichtig gewesen sind. Wasser gehört dazu an allererster Stelle. Die Bemühungen der Badewasserkommission, die Fäkalkontamination von (Bade-)Gewässern niedrig zu halten, auch mittels mikrobiologischer Grenzwerte, ist kein Popanz von si-

cherheitsbesessenen Beamten und weltfremden Wissenschaftlern, sondern der Bedeutung des Mediums „Wasser“ durchaus angemessen.

Literatur

1. Pike E (1992) **Statistical aspects of microbial populations in recreational waters.** In: Kay D (ed) Recreational Water Quality Management. 1, Coastal Waters. pp 105–112. New York, London, Toronto, Sydney, Tokyo, Singapore: Ellis Horwood
2. Fleisher JM et al (1996) **Marine waters contaminated with domestic sewage: nonenteric illnesses associated with bather exposure in the United Kingdom.** American Journal of Public Health 86: 1228–1234
3. Prüss A (1998) **Review of epidemiological studies on health effects from exposure to recreational water.** International Journal of Epidemiology 27: 1–9
4. Ward LR, Berstein DI, Young EC (1986) **Human rotavirus in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection.** Journal of Infectious Diseases 154: 871–877
5. Hopkins A et al (1984) **Community waterborne gastroenteritis outbreak: evidence for rotavirus as the agent.** Am J Public Health 74: 263–265
6. Hung T et al (1983) **Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus.** Lancet 1: 1140–1142
7. Gerba CP et al (1996) **Waterborne rotavirus: a risk assessment.** Water Research 30: 2929–2940
8. Gilgen M et al (1997) **Three-step isolation method for sensitive detection of enterovirus, rotavirus, hepatitis A virus, and small round structured viruses in water samples.** International Journal of Food Microbiology 37: 189–199
9. Gilgen M, Wegmüller B, Burghalter P, Bühler HP, Müller U, Lüthy J, Candrian U (1995) **Reverse transcription PCR to detect enteroviruses in surface water.** Applied and Environmental Microbiology 61: 1226–1231
10. Kopecka H et al (1993) **Detection of naturally occurring enteroviruses in waters by reverse transcription, polymerase chain reaction and hybridisation.** Applied and Environmental Microbiology 57: 1914–1919

Erratum

Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42:511–521

In der Empfehlung „Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut“ wurde auf S. 520 in der rechten Spalte unter der Überschrift „Umweltmedizinische Relevanz“ der Text unvollständig abgedruckt, es muß richtig heißen:

Da für die niedrig chlorierten PCB im Blut bei den in der Praxis vorkommenden PCB-Innenraumluftkonzentrationen [123, 133-140] nur Gehalte im Bereich der Nachweisgrenzen bei der üblichen Routine zu erwarten sind, damit also analytische Probleme vorliegen, ist eine Erarbeitung von Referenzwerten für **PCB-28, -52 und -101** (als üblicherweise verwendete niedrig chlorierte Leitkongenere) zur Zeit nicht möglich.

Wir bitten, dieses Versehen zu entschuldigen.

(red.)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 669 © Springer-Verlag 1999

EUROETHICS – neue Datenbank zur medizinischen Ethik bei DIMDI

Neu im Datenbankangebot des DIMDI ist seit 1. April 1999 EUROETHICS, eine europäische Literaturdatenbank zum Thema Ethik in der Medizin und Bioethik. Die Datenbank ist ein Produkt des EUROETHICS Health Network (EHN), das mit Förderung der Europäischen Kommission im Rahmen des BIOMED-2-Projekts „European Data Base Network" gegründet wurde. Sie wird arbeitsteilig von zur Zeit folgenden vier Einrichtungen hergestellt:

- Informations- und Dokumentationsstelle Ethik in der Medizin (IDEM) der Akademie für Ethik in der Medizin, Göttingen
- Centre de documentation en ethique des sciences de la vie et de la sante (CDEI) INSERM, Paris
- Katholieke Universiteit Nijmegen (KUN), Faculty of Medical Sciences, Department of Ethics, Philosophy and History of Medicine, Nijmegen,
- SPRI Swedish Institute for Health Services Development, Stockholm.

EUROETHICS weist überwiegend Literatur aus der Bundesrepublik Deutschland, Österreich, der Schweiz, Frankreich, den Niederlanden und Skandinavien nach und ist als Ergänzung zur amerikanischen Datenbank BIOETHICSLINE konzipiert.

Die in der Datenbank enthaltenen Zeitschriftenartikel, Monographien, Kongreßberichte, Gerichtsurteile und unveröffentlichten Dokumente sind mit deutschen und englischen Schlagwörtern erschlossen, ca. 15% der Dokumente enthalten ein englischsprachiges Abstract. Ein großer Teil der englischen Schlagwörter stammt aus dem Bioethics-Thesaurus des Kennedy Institute of Ethics (KIE), Washington, so daß eine gleichzeitige Suche in EUROETHICS und BIOETHICSLINE möglich ist. Eine Suchmöglichkeit mit französischen Schlagwörtern ist geplant.

Mit EUROETHICS erweitert DIMDI sein Angebot auf einem disziplinübergreifenden Gebiet, das durch neue Forschungsentwicklungen, z.B. in der Genetik, zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Ansprechpartnerinnen: Sylvia Herrmann
Tel.: (0221)1-47-24-300,
e-mail: herrmann@dimdi.de
Ute Elsner
IDEM, Tel.: (0551)-2-01-15-19,
e-mail: ute@ethik.med.uni-goettingen.de

H. E. Wichmann, L. Kreienbrock, M. Kreuzer, M. Gerken, G. Dingerkurs, J. Wellmann, G. Keller
Lungenkrebsrisiko durch Radon in der Bundesrepublik Deutschland (West)

Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft 1998. 231 S., (ISBN 3-609-51500-7), DM 78.-

Der Herausgeber selbst steuert zu der neuen Reihe einen Band bei, der methodisch wie inhaltlich einen echten Fortschritt in der Umweltmedizin dokumentiert.
Das radioaktive Edelgas Radon ist ein Zerfallsprodukt des ubiquitär in der Erdkruste vorkommenden Urans. Es entweicht aus dem Erdboden in die Atmosphäre und führt in dieser zu einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 20 Bq/m^3 (1 Bq=1 Zerfall pro sec), das sind weniger als 5000 Atome pro m^3. Geographisch ist die Freisetzung höchst ungleichmäßig verteilt, sie ist am höchsten in den ehemaligen Uranbergbaugebieten Sachsens und Thüringens, wo die Abraumhalden besonders ergiebige sekundäre Emissionsquellen darstellen, sie ist hoch in den Mittelgebirgen, z.B. in der Oberpfalz und Niederbayern oder in Eifel, Hunsrück und Westerwald (in der vorliegenden Arbeit als Region höherer Radonbelastung gesondert untersucht), mittel etwa in den Räumen Stuttgart, Nürnberg, Mecklenburg und niedrig in einem breiten Streifen von Bremen bis Berlin, aber auch in großen Teilen Bayerns.
Das Edelgas dringt aus dem Boden über die Kellersohle in alle Gebäude ein und führt dort zu einer im Mittel etwa doppelt so hohen Konzentration wie im Freien. Die Konzentration im Innenraum hängt aber außer von der Emission des Untergrundes stark von den baulichen Gegebenheiten einschließlich der Belüftung des Gebäudes ab. So weisen in den alten Ländern noch etwa 1% der Wohnungen Konzentrationen von über 250 Bq/m^3 im Jahresmittel auf.
Eine große Anzahl epidemiologischer Studien an Bergleuten in der Urangewinnung hat die Gefahr der Lungenkrebsentstehung nach Radoneinatmung gezeigt und zu einer Quantifizierung des Risikos geführt. 1985/86 kam die Strahlenschutzkommission aufgrund Radonmessungen in einer repräsentativen Wohnungsstichprobe und der Extrapolation des an Bergleuten beobachteten Riskoverlaufs zu der Auffassung, daß etwa 4 bis 12% aller Lungenkrebsfälle auf die Radonexposition in den Wohnungen zurückzuführen seien.
Dies deutete auf ein im Vergleich zu den umweltpolitisch stark beobachteten Konzentrationen, wie Dieselruß, Benzol und Asbest, hohes Risikopotential mit einer auch vom Gebäudezustand stark abhängigen und somit beeinflußbaren Exposition und damit auf ein bedeutendes umwelthygienisches Problem hin, dessen Quantifizierung allerdings an der epidemiologischen Nachweisgrenze liegen würde.
Im Gegensatz dazu zeigte eine ökologische Studie anhand des seit 1990 zugänglichen Krebsregisters der DDR in den hochbelasteten Kreisen des Uranbergbaugebietes keine gegenüber den Frauen des gesamten Staatsgebietes erhöhte Lungenkrebsinzidenz bei den Einwohnerinnen dieser Kreise. Dies schien den alten Zweifeln an der Verläßlichkeit der Risikoextrapolation von hohen zu niedrigen Expositionen Recht zu geben.
Es ist nicht der geringste Verdienst des Autorenteams, sich dieser schwierigen Herausforderung mit einer multizentrischen, analytischen Fall-Kontroll-Studie gestellt zu haben. Hierzu bedurfte es eines erheblichen organisatorischen, meßtechnischen und methodischen Aufwandes, der für künftige umweltmedizinische Studien Maßstäbe setzt.
Die Lungenkrebspatienten mit pathologisch gesichertem Befund aus 14 Kliniken wurden von geschulten Interviewern befragt (Wohnbiographie, Rauchverhalten, Asbestanamnese, sozialer Status). Durch die Standardisierung von Befragung und Befundung kann die Fallpopulation schrittweise erweitert werden (alte/neue Länder/Europa). Die Wohnbiographie erfaßt alle Wohnungen in den zurückliegenden 35 Jahren, einschließlich der für die Radonkonzentration relevanten baulichen Bedingungen und des Lüftungsverhaltens, entsprechend für das Rauchen und (vereinfacht) die berufliche Asbestexposition. Die Radonkonzentration in der letzten und vorangegangenen Wohnungen der Fälle und Kontrollen wurden direkt gemessen. In diesem Falle ist die Situation wegen der im Jahresmittel gegebenen Konstanz der Untergrundemission allerdings günstiger als etwa im Falle der Rekonstruktion verkehrsbedingter Emissionen. Auf dieser Datenbasis konnten die relativen Risiken (Odds Ratios) als Funktion der Radonexposition und des Zigarettenverbrauchs sowie einer beruflichen Asbestexposition (ja/nein) gleichzeitig geschätzt werden.
Aufgrund der detailliert erhobenen Wohnbiographie kann auch die Abhängigkeit der gemessenen Radonkonzentrationen von der Lüftungshäufigkeit, dem Fenster- und Haustyp und der Bauweise quantifiziert werden. Da die primäre Radonemission des Untergrundes allerdings nur sehr grob (wie oben) regionenweise kategorisiert wird, liegt der gemeinsame Erklärungsanteil aller hier erfaßten Einflußgrößen nur bei ca. 20%.
Das Ergebnis (adjustierte Odds Ratios, OR_i, i=1: Rauchen, i=2: Asbest, i=3: Radon über 50 Bq/m^3) zeigt, daß Zigarettenraucher ein 16fach höheres LCa-Risiko haben als Nieraucher (OR_1=16,1), daß eine frühere berufliche Asbestexposition immer noch ein 70% höheres Risiko nach sich zieht (OR_2=1,7), daß sich aber in der Gesamtbevölkerung bei einer überdurchschnittlichen Radonexposition (50–80, 80–140, über 140 Bq/m^3) keine Risikoerhöhung nachweisen läßt, wohl aber, wenn man die hochbelasteten Studienregionen gesondert betrachtet (OR_3=1,57; 1,93; 1,93). In dieser Subpopulation kann auch ein linearer Ausstieg des Risikos mit der Exposition festgestellt werden, mit einem Wert von RR=1,2 bei 150 Bq/m^3, und dieses Ergebnis deckt sich mit den Befunden internationaler Studien aus den USA und Skandinavien und der Extrapolation aus Untersuchungen im Uranbergbau.
Das Mißlingen des Nachweises einer radonbedingten Risikoerhöhung in der Gesamtpopulation führen die Autoren auf den hohen Anteil „nicht", d.h. mit unter 50 Bq/m^3, belasteter Personen in diesem Kollektiv und auf die unvermeidbare Streuung in der Expositionsklassifikation zurück. Sie erwarten durch die Hinzunahme der Daten aus den neuen Ländern mit einem größeren Anteil hoch und sehr hoch exponierte klarere Aussagen auch für die Gesamtbevölkerung.
Hinter dieser Studie steckt beinahe ein Jahrzehnt intensiver Forschung und wohl mehr als hundert Personenjahre. Damit wurde aber gezeigt, daß es epidemiologisch möglich ist, trotz der dominierenden Lebensstilrisiken in den Bereich umwelttypischer „kleiner" Risiken vorzudringen. Darin liegt ihre generelle Bedeutung. Die Gesundheitsrisiken von Lärm, Dieselruß sowie anderer Feinstäube bedürfen ähnlicher Untersuchungen. Das hier entwickelte methodische Instrumentarium dürfte dabei nützlich sein.
Der Text ist gut lesbar und könnte auch in der umweltepidemiologischen Ausbildung zur Anwendung gelangen. Nicht zuletzt im Hinblick darauf sei dem Verlag nochmals ein Überdenken der Preisgestaltung dieser Reihe empfohlen.

M. Fischer (Berlin)

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 8 • August 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes
Reinigung in Schulgebäuden nicht vernachlässigen 672

Bekanntmachung der Arbeitsgruppe „Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte"
Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln 673

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 672 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Reinigung in Schulgebäuden nicht vernachlässigen

Die Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes beobachtet mit Sorge, daß in Schulen teilweise katastrophale hygienische Zustände anzutreffen sind. Aufgrund des zunehmend enger werdenden finanziellen Spielraumes der Kommunen werden Reinigungsmaßnahmen in Schulen an vielen Stellen auf ein nicht mehr akzeptables Minimum reduziert. Der den Schulen gebotene Anreiz, an der Reinigung eingesparte Haushaltsmittel ganz oder teilweise zur Aufstockung der Gelder für Unterrichtszwecke zu verwenden, trägt überdies dazu bei, daß die in ihrer Bedeutung unterschätzte Reinigung hinten angestellt wird. In einigen Fällen ist besonders der Sanitärbereich betroffen. Dies ist um so bedenklicher, als die Erfahrung zeigt, daß eine Vernachlässigung der Sauberkeit in diesem Bereich auch das Hygienebewußtsein der Schüler nachhaltig negativ beeinflußt.

Hygienisch-mikrobiologische Untersuchungen aus jüngster Zeit weisen auf erhebliche Defizite bei der Durchführung der Reinigung hin. Es ist zu befürchten, daß sich dies insgesamt nachteilig auf den Gesundheitszustand der Schüler auswirken wird. Aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge sollte gerade an Reinigungsmaßnahmen nicht gespart werden. Es muß auch bedacht werden, daß mangelhafte Reinigung unter Umständen einen Schädlingsbefall nach sich ziehen kann, der dann wieder mit hochwirksamen Bioziden bekämpft werden muß. Diese wiederum können wegen ihrer Toxizität auch nachteilige Wirkungen auf die menschliche Gesundheit haben.

Die Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes weist auf die aus hygienischer Sicht problematische Situation in vielen Schulgebäuden hin. Sie fordert alle Verantwortlichen auf, für angemessene Voraussetzungen in Schulen zu sorgen. Dies bezieht sich auf die Ausstattung des Gebäudes, die Situation während des Schulbetriebes und erzieherische Aspekte.

Fußbodenbeläge in Schul- und Klassenräumen sollten aus einfach zu reinigenden Materialien bestehen; kritische Bereiche (Sanitärbereiche) sollten mit wischfesten Wand- und Bodenmaterialien ausgestattet sein. Diese sind regelmäßig auf vorhandene Beschädigungen zu kontrollieren und instand zu halten. Der Sanitärbereich sollte mit Waschbecken mit fließend kaltem und warmem Wasser, Seifen- und Handtuchspendern ausgestattet sein.

Gründliche tägliche Reinigungsmaßnahmen gehören in Schulen aufgrund der hohen Belegungsdichte zu den hygienischen Grundvoraussetzungen. Feuchtes Wischen mit Wasser unter Zusatz von Spülmittel bietet die beste Möglichkeit, die vielfältig eingetragenen Verunreinigungen zu beseitigen. Besonders für Sanitärräume ist eine tägliche Reinigung unverzichtbar. Aus infektionsprophylaktischen Gründen ist eine desinfizierende Reinigung nicht notwendig. Allerdings kann eine solche Maßnahme bei besonderem Bedarf (z.B. Verschmutzung mit Fäkalien, Blut oder Erbrochenem) erforderlich sein.* In einem speziellen Hygieneplan sollte festgelegt werden, wer zu reinigen hat, wann, wie, wie oft, in welchen Bereichen und womit (Mittel und Verfahren) zu reinigen bzw. in Sonderfällen zu desinfizieren ist. Die Schülerinnen und Schüler sollten im Sinne der Gesundheitsförderung und -erziehung in regelmäßigen Abständen über die Notwendigkeit hygienischer Maßnahmen und hygienischen Verhaltens unterrichtet werden.

---

* Weitere Informationen hierzu stehen bei den Gesundheitsämtern und bei der Geschäftsstelle der Desinfektionsmittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Bonn, zur Verfügung (Telefon und Fax: 0228/2874022; e-mail: Gebel@mailer.meb.uni-bonn.de; Internet: http://www.hyg.uni-heidelberg.de/dghm/Komm.html).

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 673–676 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung der Arbeitsgruppe „Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte"

Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln

Die Arbeitsgruppe „Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte" (AAMP) der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) hat auf ihrer 116. Sitzung am 3./4. Februar 1998 die nachfolgende Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln verabschiedet. Die AOLG hat dieser Überwachungsrichtlinie auf ihrer Sitzung am 2./3. April 1998 zugestimmt.
Vor dem Hintergrund der föderalen Struktur der Bundesrepublik Deutschland hat die Richtlinie den Zweck, die Einheitlichkeit der behördlichen Überwachungstätigkeit sicherzustellen. Wesentlicher Bestandteil der Richtlinie ist eine Anlage mit einer Zusammenstellung der Verfahren zur administrativen Zusammenarbeit und Harmonisierung von Inspektionen in der Gemeinschaft, die von einer EU-Arbeitsgruppe zur Arzneimittelkontrolle und -inspektion verabschiedet wurde (EU-Dokument III/5698/94 EN; Rev. 1). Dieses Dokument kann wegen seines Umfangs in dieser Mitteilung nicht veröffentlicht werden. Es liegt den Obersten Landesgesundheitsbehörden sowie den zuständigen Überwachungsbehörden auch in deutscher Fassung vor (EU-Dokument III/5698/94 Rev. 1 de).

Dr. Werner Fresenius
Vorsitzender der Arbeitsgruppe AAMP

1 Grundsätze

1.1 Zweck der Richtlinie

Die Richtlinie dient dazu, die einheitlichen Vorgehensweisen der Überwachungsbehörden der Bundesländer in Vollzug des Arzneimittelgesetzes sicherzustellen. Darüber hinaus werden die grundsätzlichen Prinzipien der Zusammenarbeit der Länderbehörden untereinander, mit den Bundesbehörden und mit den europäischen Kollegialbehörden festgelegt.

Die Zusammenstellung der Verfahren zur administrativen Zusammenarbeit und Harmonisierung von Inspektionen in der Gemeinschaft (EG – Dokument III/5698/94 – EN) in der überarbeiteten Fassung vom Dezember 1996 (Anlage) ist mitgeltendes Dokument zu dieser Richtlinie.

1.2 Anwendungsbereich

Die Bestimmungen der Richtlinie gelten für die Durchführung der Überwachung des Arzneimittelverkehrs bei Herstellern, Auftragsprüfinstituten, Vertriebsunternehmen, Großhandelsbetrieben sowie für die Einfuhr und Ausfuhr von Arzneimitteln. Sie gelten nicht für die Überwachung von Tierarzneimitteln, des Arzneimittelverkehrs in Apotheken, des Einzelhandels mit freiverkäuflichen Arzneimitteln außerhalb der Apotheken und der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. In ergänzenden Richtlinien getroffene spezifische Regelungen für bestimmte Arzneimittel, Überwachungsaktivitäten oder Herstellungsvorgänge wie z.B. Blutprodukte, Heilwasser, medizinische Gase, computergestützte Systeme, Qualifizierung von Herstellungsprozessen und Untersuchungsverfahren oder die Entnahme und Untersuchung von Arzneimittelproben gelten neben den Regelungen dieser Richtlinie.

Neben den gemäß der Anlage zur Sicherung der Qualität und zur Abwehr von Arzneimittelrisiken sowie zur Durchführung von Besichtigungen für den nationalen Bereich zu erfüllenden Vorgehensweisen sind weitere Überwachungstätigkeiten wie z.B. die administrative Bearbeitung von Anträgen auf Herstellungs-/Einfuhrerlaubnissen sowie Abgrenzungsentscheidungen und die amtliche Entnahme und Untersuchung von Arzneimittelproben möglichst einheitlich durchzuführen.

2 Allgemeines

2.1 Vorrang der AMGVwV

Diese Richtlinie ergeht unter dem Vorbehalt der Vorgaben der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) nach § 82 Arzneimittelgesetz in der jeweils geltenden Fassung.

2.2 Begriffsbestimmungen

In dieser Richtlinie finden die Begriffsbestimmungen des Arzneimittelgesetzes sowie die Definitionen des Leitfadens einer guten Herstellungspraxis (GMP) der Europäischen Union sowie der in der Anlage unter Nr. 4 veröffentlichten Empfehlungen zur Durchführung von Inspektionen bei Arzneimittelherstellern Anwendung.

2.3 Rolle und Aufgaben der Überwachungspersonen

Die Rolle der Überwachungspersonen bei den Inspektionen ergibt sich aus den in der Anlage unter Nr. 4 bei den Ziffern 1 bis 11 gemachten Ausführungen.

3 Herstellung-/ Einfuhrerlaubnis

3.1 Inhalt und Form der Erlaubnisse

Nach § 16 AMG sind die Erlaubnisse für die Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln bezüglich der Arzneimittelformen gemäß Anlage Nr. 3 und der hergestellten bzw. eingeführten Arzneimittel in Umsetzung von Artikel 18 Abs. 3 der Richtlinie 75/319 EWG zu begrenzen. Die Arzneimittel sind in der Erlaubnis einzeln aufzuführen. Soweit nicht die AMGVwV bzw. entsprechende europäische Leitlinien eine einheitliche Form vorschreiben, kann dies auch in einer Anlage zu der Erlaubnisurkunde erfolgen.

3.2 Einbeziehung externer Untersuchungseinrichtungen

Externe Untersuchungseinrichtungen gemäß § 14 Abs. 4 AMG sind in einer Anlage zu der Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis aufzuführen. Die Berücksichtigung von geeigneten Einrichtungen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und der PIC ist grundsätzlich einzuräumen.

Vor der Aufnahme in die Anlage zur Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis ist die Eignung der externen Prüfeinrichtung von der zuständigen Überwachungsbehörde im einzelnen vor Ort zu überprüfen und zu bestätigen. Dies gilt auch für das Fortbestehen bzw. ggf. die Erweiterung der Voraussetzungen. Die Beurteilung der zuständigen Behörde ist im Rahmen von wiederholten Besichtigungen in Anwendung des § 64 Absatz 3 Satz 2 AMG zu überprüfen oder nach Aktenlage zu verifizieren und der für den pharmazeutischen Unternehmer zuständigen Behörde mitzuteilen.

Bei dem Antragsteller ist der Vertrag über den Umfang des Prüfauftrages einzusehen. Es ist darauf hinzuwirken, daß wesentliche Änderungen, insbesondere Wegfall oder Wechsel der externen Prüfeinrichtungen der für die Erteilung der Erlaubnis zuständigen Überwachungsbehörde, umgehend zur Kenntnis gebracht werden. Die Verantwortlichkeiten des pharmazeutischen Unternehmers für die Durchführung regelmäßiger Firmenaudits seitens des Auftraggebers bleiben davon unberührt.

4 Besichtigungen

4.1 Allgemeines

Grundsätzlich werden die Besichtigungen nach § 64 ff Arzneimittelgesetz als Teaminspektion durchgeführt. Im Einzelfall ist zu entscheiden, ob die Hinzuziehung von Spezialisten erforderlich ist. In der Regel sind die Sachverständigen der Arzneimitteluntersuchungsstelle zumindest für den Bereich der Qualitätskontrolle in die Besichtigung einzubeziehen. Vorbereitung, Durchführung und Aufarbeitung der Inspektionen haben nach festgelegten Verfahrensregelungen zu erfolgen, deren Beachtung durch ein Qualitätssicherungssystem sicherzustellen ist.

Es ist darauf hinzuwirken, daß bei den Überwachungsbehörden von jeder Firma eine der Vorgaben der Europäischen Gemeinschaft entsprechende Firmenbeschreibung (Site Master File – SMF) vorhanden ist. Die Erstellung des Besichtigungsberichts erfolgt unter Beachtung der Vorgaben der Europäischen Gemeinschaft bzw. der Europäischen Agentur zur Bewertung von Arzneimitteln (EMEA). Nach Möglichkeit sind einheitliche Vordrucke zu verwenden. Eventuelle Beanstandungen sind in der Zusammenfassung des Besichtigungsberichtes nach Möglichkeit zu klassifizieren. Hierfür werden eigene Klassifizierungskriterien erstellt. Gegebenenfalls sind im Rahmen der Besichtigung auch Überprüfungen vorzunehmen, ob in einem Stufenplanverfahren für bestimmte Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen gemachte Auflagen termingemäß und vollständig erfüllt wurden.

Besondere Aufmerksamkeit ist der ordnungsgemäßen Bearbeitung von Beschwerdefällen zu widmen.

Die in § 64 Abs. 3 Satz 2 AMG und in Anlage Nr. 4 Ziff. 33 näher erläuterten Vorgaben zur Inspektionshäufigkeit sind zu beachten. Für besonders sensible Herstellungsbereiche sind Besichtigungshandbücher (Aide-Memoire) zu erarbeiten und zu beachten.

4.2 Abnahmebesichtigungen

Abnahmebesichtigungen gem. § 2 der AMGVwV sind nicht nur vor der erstmaligen Inbetriebnahme neuer Herstellungsstätten sondern nach Möglichkeit auch bei wesentlichen Änderungen der Herstellungsaktivitäten, wie z.B. bei neuen Arzneimittelgruppen, wesentlich geänderten Herstellungs/Prüfverfahren/neuen Gerätschaften in Umsetzung von Artikel 18 Abs. 1 der Richtlinie 75/319 EWG vorzusehen.

Als Abnahmebesichtigungen sind auch produktbezogene Inspektionen im Zusammenhang mit der Bewertung eines Zulassungsantrages vor dem Inverkehrbringen anzusehen. Hierzu wird auf die Ausführungen in Anlage Nr. 4 – Anhang über die Durchführung produktbezogener Inspektionen – Bezug genommen.

Anlaß für solche produktbezogenen Abnahmebesichtigungen können Anregungen im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens seitens des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Institutes sowie auf europäischer Ebene auf Anforderung der Europäischen Agentur zur Bewertung von Arzneimitteln (EMEA). Sie dienen in erster Linie zur Überprüfung, ob der Hersteller die betrieblichen und apparativen Voraussetzungen zur Herstellung und Prüfung des von ihm beantragten Arzneimittels erfüllt.

4.3 Regelbesichtigungen

Regelbesichtigungen sind Inspektionen, die zur fortlaufenden Überprüfung der Einhaltung der GMP-Grundsätze (allgemeine GMP-Besichtigung) oder als produkt- oder prozessbezogenen Besichtigungen in regelmäßigen Abständen zu erfolgen haben.

Für die Durchführung der Regelinspektionen soll eine angemessene Besichtigungsplanung mit entsprechender Berichterstattung über den Vollzug erfolgen.

4.4 Nachbesichtigungen

Nachbesichtigungen sind Inspektionen, die als Folge von bei Abnahme- und Regelbesichtigungen festgestellten und als kritisch klassifizierten Mängeln zur Überprüfung der frist- und ordnungsgemäßen Beseitigung erforderlich werden können. Sie werden von der zuständigen Behörde angeordnet.

4.5 Besichtigung von Arzneimittelgroßhandelsbetrieben

Die Vorschriften dieses Abschnittes gelten, soweit zutreffend, für die Besichtigung von Großhandelsbetrieben nach Maßgabe folgender Einschränkungen und Ergänzungen:

Die Besichtigungen werden im Regelfall von einer Überwachungsperson allein vorgenommen.

Grundlagen der Überwachung sind insbesondere die Richtlinie 92/25/EWG mit der Besonderheit, daß an die Stelle der Genehmigung die Anzeige tritt, sowie die Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe.

Es ist darauf hinzuwirken, daß die Lieferbeziehungen zwischen Herstellern/Vertriebsunternehmen/Importeuren und Großhändlern sowie zwischen Großhändlern untereinander durch chargenkonkrete Aufzeichnungen aller Lieferungen kontrollfähig dokumentiert werden.

5 Probenahme/-planung

Der gem. § 4 Abs. 1 der AMGVwV für die routinemäßige Entnahme von Proben zu erstellende Probenplan sollte sich zweckmäßigerweise an dem Besichtigungsplan orientieren. Die zuständigen Behörden erstellen zur gezielten Vorbereitung der Probenahme eine Datei mit den von jedem pharmazeutischen Unternehmer des Zuständigkeitsbereichs in den Verkehr gebrachten bzw. hergestellten Arzneimitteln. Für die Probenpläne ist ein drei- bis sechsmonatiger Zeitraum anzustreben.

Kriterien für eine gezielte Probenahme sind insbesondere:

- Risikopotential
- neue Arzneimittel (im 1. Jahr nach der Zulassung)
- Reihenuntersuchungen
- Marktbedeutung.

Die Arzneimitteluntersuchungsstellen beziehen die Vorschläge im Rahmen des europäischen Netzwerks der offiziellen Arzneimittelkontroll-Laboratorien (OMCL) unter der Federführung des Europäischen Departements für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) mit ein.

6 Informationsaustausch

6.1 Allgemeiner Informationsaustausch

Die Mitteilungs- und Unterrichtspflichten der Behörden des Bundes und der Länder ergeben sich aus § 68 Arzneimittelgesetz. Darüber hinaus ist § 12 AMGVwV über die Zusammenarbeit der Behörden von Bedeutung.

Für den Informationsaustausch zwischen den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union ist die Verpflichtung nach Artikel 30 der Richtlinie 75/319/EWG bezüglich der Bestätigung des Vorliegens einer Herstellungserlaubnis eines Betriebes oder der Zulassung für bestimmte Arzneimittel maßgeblich. Einzelheiten hierzu ergeben sich aus Anlage 1 Nr. 3 der Anlage – Informationsaustausch über Herstellungserlaubnisse der administrativen Zusammenarbeit zwischen den zuständigen Behörden im Europäischen Wirtschaftsraum –. Weitergehende Informationen wie z.B. die Weitergabe von Inspektionsberichten sollen gem. Artikel 30 der o.a. Richtlinie nur in begründeten Einzelfällen erfolgen. Die Verpflichtungen zur gegenseitigen Information im Rahmen der Pharmazeutischen Inspektions-Convention (PIC) sind ergänzend einzuhalten.

Für den Informationsaustausch mit Staaten, für die ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung der Inspektionen mit der Europäischen Union besteht (MRA), werden eigene Verfahrensvorschriften erstellt.

6.2 Informationsaustausch bei der Abwehr von Arzneimittelrisiken

Die Obersten Landesgesundheitsbehörden setzen den von der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Länder beschlossenen Muster-Alarm-/Maßnahmenplan im Benehmen mit den Bundesoberbehörden entsprechend den örtlichen Gegebenheiten um.

Im Interesse einer möglichst umfassenden Mitwirkung aller beteiligten Kreise werden diese an den Vorgaben des Stufenplanes nach § 63 AMG orientierten Verwaltungsvorschriften der Länder den pharmazeutischen Unternehmen und den Heilberufen zur Verfügung gestellt.

Im Rahmen der europäischen Zusammenarbeit bei der Erfassung von Qualitätsmängeln ist das in der Anlage unter den Nrn. 1 und 2 aufgeführte Schnellwarnsystem mit entsprechender Klassifizierung der Dringlichkeit des Rückrufs fehlerhafter Arzneimittel zu beachten.

6.3 Informationsaustausch über nationalen/europäischen Datenverbund

Die Landesbehörden beteiligen sich an dem System der elektronischen Datenübertragung bei dem Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie ggf. dem Europäischen Datenverbund.

7 Überwachung der Einfuhr von Arzneimitteln

7.1 Ausstellung von Einfuhrerlaubnissen

Für das Verfahren bei der Ausstellung von Einfuhrerlaubnissen gem. § 72 AMG

gelten die Vorgaben für die Herstellungserlaubnisse entsprechend.

7.2 Fremdinspektionen in Drittländern/Zertifikate nach §72a AMG

Vor der Durchführung von Fremdinspektionen in Drittländern in Vollzug des § 72 a Abs. 1 Nr. 2 AMG wird über das Bundesministerium für Gesundheit und die diplomatische Vertretung der Bundesrepublik Deutschland im Exportland bei den dortigen Gesundheitsbehörden angefragt, ob Einwände gegen die Durchführung der Fremdinspektion erhoben werden. Nach Vorliegen des Einverständnisses teilen die obersten Landesgesundheitsbehörden dem Bundesministerium für Gesundheit den Termin und die mit der Fremdinspektion beauftragten Personen sowie die für die Besichtigung relevanten Arzneimittel zur Information des Exportlandes mit.

Sofern der Herstellerbetrieb in einem Drittland bereits von einer Überwachungsbehörde in Deutschland oder einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Gemeinschaft besichtigt wurde, wird das Ergebnis dieser Besichtigung bzw. das in diesem Zusammenhang ausgestellte Zertifikat zunächst grundsätzlich anerkannt. Abweichungen hiervon sind dann möglich, wenn z.B. die frühere Besichtigung zu weit zurück liegt und/oder die in Rede stehenden Arzneimittel seinerzeit nicht von der Besichtigung erfaßt wurden.

Für den Fall, daß mehrere Behörden in engem zeitlichen Rahmen eine Fremdinspektion bei ein und derselben Firma oder in demselben Staat vorzunehmen haben, koordiniert das Bundesministerium für Gesundheit das weitere Vorgehen in Abstimmung mit den jeweils zuständigen Landesbehörden.

Fremdinspektionen, die im Zusammenhang mit Anträgen im zentralisierten Zulassungsverfahren seitens der EMEA geplant sind, werden durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Benehmen mit der für die Einfuhr zuständigen Landesbehörde koordiniert. Die Planung, Durchführung und Auswertung dieser Inspektionen erfolgt nach den einschlägigen Verfahrensvorschriften der EMEA. Bei der EMEA wird ein Inventar aller von europäischen Gesundheitsbehörden besichtigten Produktionsstätten in Drittländern geführt. In dieses Inventar werden auch Planungen für Drittlandinspektionen einbezogen. Das EMEA-Inventar wird den Überwachungsbehörden der Länder über den Datenverbund zur Verfügung gestellt.

Die Obersten Landesgesundheitsbehörden teilen der EMEA die für gemeinschaftliche Inspektionen in Frage kommenden Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter unter Angabe der jeweiligen Spezialisierung über das Bundesministerium für Gesundheit mit.

8 Qualitätssicherung

Die Arzneimittel-Überwachungsbehörden richten jeweils ein System zur Qualitätssicherung der pharmazeutischen Überwachung ein. Entsprechendes gilt für die amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen.

Die entsprechenden Verfahrensvorschriften orientieren sich an den Vorgaben der Europäischen Normen (EN), der Kommission der Europäischen Gemeinschaft und der Pharmazeutischen Inspektions-Konvention. Sie werden nach Beschlußfassung in der Arbeitsgruppe Arzneimittel- und Apothekenwesen, Medizinprodukte der AOLG einheitlich umgesetzt. Eine Akkreditierung der Qualitätssicherung in den pharmazeutischen Überwachungsbehörden und den Arzneimitteluntersuchungsstellen auf nationaler Ebene ist anzustreben.

9 Qualifikation der Überwachungspersonen

Für die Qualifikation der Überwachungspersonen gelten neben den Bestimmungen des § 7 AMGVwV die diesbezüglichen Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft zur Schulung der Inspektoren (siehe Anlage Nr. 5). Sie sind sinngemäß auch auf die Schulung und Qualifikation der Sachverständigen der Arzneimitteluntersuchungsstellen anzuwenden. Vor der Beauftragung nach § 64 Abs. 2 AMG müssen sich die Kandidatinnen/Kandidaten für diese Tätigkeit nach Maßgabe eines eigenen Schulungs- und Prüfungsprogrammes qualifizieren. Die Länder unterstützen sich gegenseitig bei der Schulung der künftigen Überwachungspersonen.

Das Fortbildungsangebot für die Überwachungspersonen auf Landes-/Bundesebene wird durch eine Arbeitsgruppe der Länder unter Federführung der Zentralen Koordinierungsstelle bis auf weiteres in enger Zusammenarbeit mit dem Ausschuß für Apotheken-, Arzneimittelwesen und Medizinprodukte der AOLG koordiniert (Fortbildungsbörse).

Der in der Empfehlung der Europäischen Gemeinschaft (Anlage 1 Nr. 5) für die Fortbildung als erforderlich angesehene durchschnittliche Zeitaufwand von zehn Fortbildungstagen pro Jahr ist zu dokumentieren. Besondere Aufmerksamkeit ist der Qualifizierung und Fortbildung von einzelnen Überwachungspersonen im Sinne einer zusätzlichen Spezialisierung in besonders sicherheitsrelevanten und komplexen Überwachungsbereichen zu widmen. Die Obersten Landesgesundheitsbehörden teilen sich die spezialisierten Überwachungspersonen gegenseitig mit. Sie unterstützen sich bei dem zuständigkeitsübergreifenden Einsatz dieser spezialisierten Überwachungspersonen.

10 Berichterstattung über die Arzneimittelüberwachung

Über das Ergebnis der Arzneimittelüberwachung ist von den zuständigen Überwachungsbehörden ein jährlicher Bericht vorzulegen. Dieser Jahresbericht soll nach einheitlichen Vorgaben erstellt und zur Zusammenfassung auf Landes- und Bundesebene geeignet sein.

11 Berichterstattung über die Arzneimitteluntersuchung

Der gemäß § 8 Abs. 3 AMGVwV von den Arzneimitteluntersuchungsstellen der Länder zu erstellende Jahresbericht über die Ergebnisse der Untersuchung und Beurteilung von Arzneimittelproben ist nach einheitlichen Vorgaben anzufertigen.

Die Jahresberichte werden von der Zentralen Koordinierungsstelle der Länder zusammengefaßt und den Obersten Landesgesundheitsbehörden zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

1999

Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Bad Kreuznach statt:
- Vollsachkundelehrgang – IHK Geprüfte/r Schädlingsbekämpfer/in (in Blöcken 9 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang –Schädlingsbe kämpfer/in im Gesundheits- und Vorrats schutz (in Blöcken 7 Wochen)
- Teilsachkundelehrgang – Holz- und Bauten schutz (in Blöcken 6 Wochen),

alle Termine von September bis November
- Fachrechnen – Prüfungsvorbereitung (13./14.12.99),
- Technologie – Prüfungsvorbereitung (21.5./16.12.99),
- Sachkundelehrgang Pflanzenschutz mit staatl. Prüfung (29./30.9.),
- Umsetzen von Hornissen (16./17.9.),
- Gefahrgut-Seminar „Beauftragte Person" (25.10.),
- Sachkundelehrgang gem. § 5 Chemikalien verbots-VO (Inverkehrbringen giftige und sehr giftige Schädlingsbekämpfungsmittel) (27./28.9.),
- Atemschutzunterweisung (Zertifikat gem. ZH 1/701) (13.9.), Erste Hilfe bei Vergiftungen durch Schädlingsbekämpfungsmittel (ärztl. Bescheinigung (Wiesbaden 10.9.99)

Auskunft: Fachschule für Hygienetechnik/ Desinfektorenschule Mainz, Frankfurter Str. 8, 55545 Bad Kreuznach, Tel.: 06727/93440, Fax: 06727/934444, e-mail: fhtdsm@usa.net, Internet: www.fhtdsm.com

Desinfektionslehrgänge
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Desinfektionslehrgänge im 2. Halbjahr 1999 in Dresden und Bad Kreuznach:
- Desinfektorengrundlehrgang (9.-27.8.),
- Desinfektorenwiederholungslehrgang (16.-27.8.),
- Desinfektorenfortbildungslehrgang (23.-25.8.),
- Raumdesinfektion: Sachkundelehrgang (30.8.-1.9.),
- Fortbildungslehrgang (2.9.),
- Praxislehrgang (Wiesbaden 3.7.)

August

Sydney 9.-20.8.
International Union of Microbiologiccal Studies – Conferenc, Sydney, Australia
Auskunft: Tour Hosts C&E Organizers, Tel.: 00612/9262-2277, Fax: 00612/9262-2323

September

Hamburg ab 1.9.
Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft
Die einjährige Weiterbildung erfolgt berufsbegleitend über zwei Jahre. Die Kursgebühr beträgt DM 12.880,- (MwSt. wird nicht erhoben).
Kurssekretariat: Frau Bolzendahl, Hygiene Institut Hamburg, Marckmannstr. 129a, 30539 Hamburg, Tel.: (040)42837-252, Fax: (040)42837-278

Montréal 1.-5.9.
Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants
Auskunft: Felicissimo & Associates Inc., Global Strategies Conference, 205 Viger Avenue West, Suite 201, Montréal, Québec, Canada, H2Z 1G2, Tel.: 514/868-1999, Fax: 514/334-5200, e-mail: felicissimo@total.net, Internet: www.GlobalStrategies.org

Marburg/Lahn 2.9.
Fachtagung „Tätigkeiten mit Biologischen Arbeitsstoffen und Arbeitsschutz"
Thema: Die neue BioStoffVerordnung
Auskunft: Dr. K. Hühner, InfraServ GmbH & Co Marburg KG, Emil-von-Behring-Straße 76, D-35041 Marburg, Tel.: 06421-394615, Fax: 06421-394755, e-mail: KoHuehner@Infra Serv.deLangen

■ Köln 4.9.
9. Deutscher Workshop der DAGNÄ – Fortbildung für Ärzte und kooperierende Berufsgruppen zur HIV/AIDS-Problematik
Folgende Fragen werden unter dem Aspekt der Behandlungsrealität diskutiert: Wie entstehen resistente Virusmutanten? Wie können HIV-Reservoirs behandelt werden? Weshalb treten verstärkt Stoffwechselstörungen auf? Wie verändern sich die flankierenden Koinfektionen? Wie sieht das richtige Salvage-Regime und der richtige Therapie-Switch aus?
Beginn und Ort: 4.9.1999, 8.30-16.00 Uhr, Renaissance Köln Hotel
Auskunft: DAGNÄ e.V. (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.), Blondelstr. 9, 52062 Aachen, Tel.: (0241)26 79 9, Fax: (0241)40 86 52, e-mail:, Hompage: http://www.dagnae.de

9.-11.9.
9th International Paul-Ehrlich-Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergen Extracts
Themen: Current State of Regulation / Standardization and Quality Control of Allergenic Products / Clinical Trials with New and Established Allergen Products/ Recombinant Versus Natural Allergens / Immunomodulation and Immunotherapy
Auskunft: Prof. Dr. D. Haustein, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, D-63225 Langen, Tel.: 06103/772400, Fax: 06103/771258, e-mail: Haudi@pei.de

Hannover 17.-18.9.
Fachtagung „Migration, Integration und Gesundheit"
Veranstalter und Leitung: Dr. Jürgen Collatz, Abt. Allgemeinmedizin, Prof. Dr. Wielant Machleidt, Abt. Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Med. Hochschule Hannover, Ramazan Salman, Ethnomedizinisches Zentrum Hannover, Auskunft Martina Behrens, Tel.: (0511) 532-6616, -6617, Fax: (0511) 532-2408, e-mail: Machleidt.Wielant@mh-hannover.de,
Veranstaltungsort: Hörsaal R. Theoretische Institute II der MHH

Hamburg 22.9.
II. Norddeutscher Workshop „Interdisziplinäre Infektiologie"
Thema: HIV Postexpositionsprophylaxe – Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen.
Auskunft: Priv.Doz. Plettenberg, Interdisziplinäre Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel.: 040/2890-2206, -2283, Fax: 040/2890-3404, e-mail: plettenberg@compuserve.com

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universiät Tübingen

• 22.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 2. Jahr (PIII.7)
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger

• 22.9.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 1. Jahr (PIV.1),
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, leitende Krankenschwestern und Pfleger

• 25.9.-26.9.1999 Autogenes Training mit Kindern (AT/K)
Zielgruppe: Dipl.-Psychologen, Ärzte, Sonderpädagogen

• 30.9.-1.10.1999 Mikroorganismen im Wasser Teil 2 (V13) Enteroviren und Bakteriophagen
Zielgruppe: Wissenschaftler aus den Bereichen Umwelthygiene, Umweltschutz umweltbezogene Mikrobiologie
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-d5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conferene on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Berlin ab 27.9.
Weiterbildung zur Hygienekraft
Akademie für Gesundheits- und Sozialberufe Berlin in Zusammenarbeit mit dem Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin bietet an:
Beginn: 27.9. – berufsbegleitend
Dauer: 2 Jahre im Blockunterricht
Leitung: Frau Andrea Sack, Hygienefachkraft im Ev. Waldkrankenhaus Spandau
Auskunft: Frau Reinemann, Tel.: 030/9020-5834, Fax: 030/4425326

Hannover 29.9.-2.10.
30. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft Immunologie
Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt, Abt. Klinische Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover, *Auskunft:* Prof. Dr. R. Schmidt, Dr. Hans Heiken, Elvira Schürmann, Sabine Maaß, Tel.: (0511) 532-6656, -6657, Fax: (0511) 532 9067, e-mail: immunologie@mh-hannover.de, Internet: http://www.mh-hannover.de/tagungen/dgfi99/

Lübeck 30.9.-2.10.
Nachweis und Speziesbestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen
Veranstaltung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck in Zusammenarbeit mit dem Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) und dem Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
Informationen: Frau Jürgens, Tel.: 0451/500-2816, Frau Bruhn, Tel.: 0451/500-2795, Fax: 0451/500-2808.

Oktober

Jerusalem 3.-8.10.
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Auskunft: 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, Fax: 972 3 5140077, -5175674

■ Freiburg i. Br. 6.-8.10.
Internationaler Kongreß Public Health – Entwicklungen und Potentiale
Die Veranstaltung wendet sich an Gesundheitswissenschaftler, Dozenten und Studenten von Public Health-Studiengängen, Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften, Gesundheitspolitiker und Repräsentanten/Mitarbeiter von Institutionen, Organisationen und Verbände des Gesundheitswesens.
Organisiert wird der Kongreß von der Deutschen Koordinierungsstelle für Gesundheitswissenschaften (DKGW) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Public Health (DGHP) und mehreren wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in diesem Zusammenhang unabhängig voneinander ihre Jahreskongresse – wie nachstehend aufgeführt - durchführen werden.

34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSMP)
„Der Beitrag der Sozialmedizin zur Public Health„
Schwerpunktthemen: Epidemiologie / praktische Sozialmedizin und Rehabilitation / Prävention und Gesundheitsförderung / öffentliche Gesundheit / Gesundheitssystemforschung / Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung

7. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE)
„Der Beitrag der Epidemiologie zur Public Health„
Schwerpunktthemen: Epidemiologische Methoden / Krebsepidemiologie / Herz-Kreislauf-Epidemiologie / Umweltmedizin / Epidemiologie in der Arbeitswelt / Infektionsepidemiologie / Ernährungsepidemiologie

8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS)
„Der Beitrag der Medizinischen Soziologie zur Public Health„
Schwerpunktthemen: Frauen und Gesundheit / Migration und Gesundheit / Arbeit und Gesundheit / Salutogenese

Jahrestagung der Sektion Medizinsoziologie der Deutschen Gesellschaft für Soziologie (DGS)
„Der Beitrag der Soziologie zur Public Health„
Schwerpunktthemen: Soziologie sozialer Ungleichheit / Gesundheitssystemforschung / Berufe im Gesundheitswesen / quantitative und phänomenologische Methoden
Auskunft: Deutsche Koordinierungsstelle für Gesundheitswissenschaften (DKGW), Hebelstraße 29, 79104 Freiburg i. Br., Tel.: (0761) 203-55 21, Fax: (0761)203-5516, e-mail: DKGW@uni-freiburg.de, Internet: http://www.uni-freiburg.de

Hannover 8.-10.10.
„IVth International Conference on Current Trends in Chronically Evolving Viral Hepatitis“
Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Michael P. Manns, Abt. Gastroenterologie und Hepatologie der Med. Hochschule Hannover; Prof. Dr. Wolfram H. Gehrlich, Institut für Virologie der

Universität Gießen
Auskunft: Prof. Dr. M. Manns, Dr. Christan Trautwein, Tel.: (0511) 532-3157, -3305, Fax: (0511) 532-3157, -4896, e-mail: Trautwein,Christian@mh-hannover.de

■ Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
Für den Zeitraum Oktober sind folgende Weiterbildungsveranstaltungen vorgesehen:
8.-9.10. Methoden der Gestalttherapie; Gestalttherapie und Träume (G3)
Zielgruppe: Berufstätige im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Ärzte, Dipl.-Pädagogen, Sozialarbeiter-/pädagogen u.a.
11.-12.10. Automatische Ethylenoxid- und Formaldehyd-Sterilisatoren; Raumdesinfektion mit Formaldehyd, Auffrischungskurs (V14)
Kurzlehrgang zur Verlängerung des Befähigungsscheines gem. TRGS 513, Nr. 5.8
Zielgruppe: Fachkräfte der Sterilisation und des technischen Dienstes an Krankenhäusern
11.-13.10. Automatische Ethylenoxid- und Formaldehyd-Sterilisatoren; Raumdesinfektion mit Formaldehyd (V4)
Sachkundelehrgang
Zielgruppe: Fachkräfte der Sterilisation und des technischen Dienstes an Krankenhäusern
14.-15.10. Genetische Immunisierung, Antikörper-Herstellung (V15)
Immunisierungstechniken zur Herstellung polyklonaler und monoklonaler Antikörper, Screening (ELISA, Immunotests u.a.) diagnostische und therapeutische Anwendung
Zielgruppe: Mediziner, Biologen, Mikrobiologen, Biochemiker, erfahrene Techn. Assistenten/Assistentinnen aus Forschung und Industrie
Auskunft: WiT-Transfer Universiät Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72-074 Tübingen, Tel.: (07071) 29-76439, -75010, 76872; Fax: (07071)29-5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de; Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Basel 9.-10.10.
4. Internationaler Kongreß „Humor in der Therapie"
Unter dem Thema „Humor und Streß, Prävention, Bewältigung und Therapie" werden international bekannte Fachleute aus den USA, Kanada, Deutschland, Österreich und der Schweiz langjährige Erfahrung in Vorträgen und Workshops präsentieren.
Programm und Anmeldung: Kongreßzentrum Messe Basel, Humor in der Therapie, Messeplatz 21, CH-4021 Basel/Schweiz, Tel.: +41 61 686 28 28, Fax: +41 61 686 21 85, e-mail: congress@messebasel.ch, Internet: www.humor.ch

Wien 11.-13.10.
3rd International Conference on Healthcare Resource Allocation for HIV/AIDS and Other Life-Threatening Illnesses
Auskunft: Conference Secretariat c/o IAPAC, 225 W. Washington, Ste. 2200, Chicago, IL 60606-3418, Fax: (312) 419-7079, e-mail: conference@iapac.org

Melbourne 12.-15.10.
16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia
Thema: Counting the Cost of Quality
Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

Monte Carlo 20.-23.10.
Resistance to Antimicrobial Agents (RAA '99)
Veranstalter: International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Resistance to antibiotics and its effects on treatment of infection / Some concepts for Alternative approaches to HIV-AIDS therapy / Face to face with bacteria and viruses / Therapeutic challenge to severe nosocomial infections / Clinical microbiology and antimicobial resistance / How should we modify antibiotic use in hospital / H. pylori infection: new pathologies and new strategies / The need for new classes of antimicrobials / Are probiotics an alternative approach to bacterial resistance? / Antibiotic resistant gram positive cocci: is it a problem for the future? / Drug resistance in HIV infection: a challenge for scientists / Adapting to HIV new challenges / Diagnostic and clinical cooperation for CMV infection management / Emergence of resistance in respiratory pathogens: the relevance in paediatric infections / HIV drug resistance in clinicall practice / Further strategies in antimicrobials: the industry efforts / Diagnosis and treatment of UTIs: what's new? / An update on the management of fungal and parasitic infections / Further strategies in diagnostic: the industry efforts
Auskunft: M. R. Gismondo, Clinical Microbiology, L. Sacco Teaching Hospital – University of Milan, Via G. B. Grassi 74, I-20157 Milan, Italy, Tel.: +39 02 38 20 17 81, Fax: +39 02 38 20 19 81, e-mail: microbio@imiucca.csi.unimi.it

Lissabon 23.-27.10.
7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection
Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: +49(0)30/2382-6900, Fax: +49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, http:www.euro-aids99.com

Regensburg 25.-29.10.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Portofino – S. Margherita Ligure 27.-30.10.
International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)
Veranstalter: International Society for Infectious Diseases, International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Progress in the management of endocarditis / Tuberculosis in the new millenium, Management of lower respiratory tract infections / New Quinolones: Trovafloxacin / Management of Gram-negative sepsis / The role of third generation cephalosporins in the management of severe infections – Clinical and economic perspectives / New developments in the management of invasive fungal infections / State of the art of anaerobic infections therapy / Antibiotics policies and pharmacoeconimics / Oxazolidinones: a new class of antibiotics – Not just new antibiotics / The new therapeutic challenge of Gram-positive infections / Role of late generation quinolones in the management of respiratory tract infections beyond 2000 / What's new in the upper respiratory tract infections? / Emerging and reemerging pathogens / Management of I.C.U.

infections / Respiratory infections: needs for the challenges of the 2000 / Bioequivalence and sequential therapy / The new therapeutic challenge of HIV disease
Scientific Secretariat: M. Bassetti, M. Cruciani, V. Del Bono, A. Die Biagio, B. G. Gatti, Infectious Diseases Institute, G. Gaslini Children Hospital, Largo G. Gaslini, 5, I-16147 Genova, Italy, Tel. +39 (010) 3779796, +39 (010) 5552668, Fax: +39 (010) 392614; e-mail: mattba@tin.it
Organizing Secretariat: Congress Studio International Srl, Piazza dei Volontari 4, I-20145 Milano, Italy, Tel.: +39 (02) 3360 4949, Fax: +39 (02) 3360 4939, e-mail: Congress_studio@multimedia.it

November

Regensburg 22.-26.11.1999
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

2000

Januar

■ Berlin 14.-15.1.
DGHM-Fachgruppe Krankenhaushygiene: 4. Berliner Workshop „Nosokomiale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten„
Themen: Ziel des Workshops ist es am 14.1., mit Hilfe von nationalen und internationalen Referenten die unterschiedlichen Schwerpunkte, die sich aufgrund der verschiedenen Ursachen der Immunsuppression und der daher unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen ergeben, darzustellen, zu analysieren und durch aktuelle Untersuchungsergebnisse zu illustrieren. Der 15.1. ist für die Präsentation von aktuellen Ausbruchuntersuchungen und Surveillance-Ergebnissen bzw. Erfahrungen bei deren Umsetzung reserviert.
Dauer des Workshops am 14.1.: 14.00-20.30 Uhr, am 15.1.: 8.00-13.00 Uhr. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 100 Personen begrenzt. Letzter Termin für die Anmeldung von Kurzvorträgen: 15.11.1999. Die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,- (einschl. Kaffee, Tee, Imbiß).
Organisation und Anmeldung: Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Frau Gebhardt, Heubnerweg 6, 14059 Berlin, Tel.: (030)450 61 002, Fax: (030)450 61 900, e-mail: ursula.gebhardt @charite.de

Juni

München 13.-17.6.
Vielfalt und Einheit - Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40, e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

November

■ Hamburg 22.-25.11.
5. Deutscher Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin DIVI
Ort: CCH-Congress Centrum Hamburg
Themen: Intensivstationsmanagement / Polytrauma / Rettungs- und Notfallmedizin / Organversagen / Infektion / Grenzen der Intensivtherapie / Transplantation
Kongreßintegriert finden auch diesmal ein Pflegesymposium und ein Rettungsdienstsymposium statt. Es werden ca. 5000 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum erwartet.
Auskunft: DIVI 2000, CCH-Congress Organisation, Postfach 30 24 80, 20308 Hamburg, Tel.: (040)3569-2247, Fax: (040)3569-2269, e-mail: divi2000@cch.de

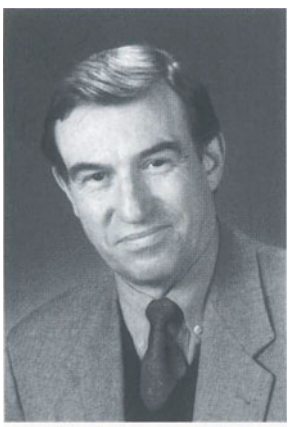
Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 681-682 © Springer-Verlag 1999

Editorial

R. Loddenkemper · B. Hauer
Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin

Tuberkulosebekämpfung nach der Jahrtausendwende – eine unüberwindbare Herausforderung?

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



die Hoffnungen, die Tuberkulose im Laufe dieses Jahrhunderts endgültig zu besiegen, haben sich nicht erfüllt. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jährlich insgesamt etwa acht Millionen Menschen neu an Tuberkulose– mehr als 90 % davon in Entwicklungsländern – und zwei bis drei Millionen sterben daran. Damit ist die Tuberkulose heutzutage die weltweit am häufigsten tödlich verlaufende Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie die führende Todesursache bei HIV-Infizierten. Bedingt durch die demographische Entwicklung, zunehmende Armut, schlechte medizinische Versorgung, Migration und vor allem durch die HIV-Epidemie hat die Tuberkulose in vielen Ländern geradezu dramatisch zugenommen. Am schwersten betroffen sind Südostasien, das südliche Afrika, die westpazifische Region und Lateinamerika. Das zunehmende Auftreten medikamentenresistenter Bakterienstämme, überwiegend als Folge nicht-effizienter Tuberkulosetherapie, kompliziert die Lage zusätzlich. Bedenkt man, daß etwa ein Drittel der Menschheit mit M. tuberculosis infiziert ist, wird deutlich, daß - trotz aller medizinischen Fortschritte des 20. Jahrhunderts - die Bekämpfung der Tuberkulose höchste Priorität haben muß.

In den Industrienationen ist zwar ein leicht rückläufiger bzw. stagnierender Trend zu verzeichnen; in Deutschland wurden 1997 noch 11 163 Fälle gemeldet, entsprechend einer Inzidenz von 13,6 pro 100 000 Einwohner. Da die Tuberkulose jedoch ein grenzüberschreitendes Problem darstellt, ist auch in den Industrieländern weiterhin größte Wachsamkeit geboten. Für Deutschland spielen dabei insbesondere Osteuropa und die Staaten der ehemaligen Sowjetunion eine große Rolle. Basierend auf einer vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten DZK-Studie zur Epidemiologie der Tuberkulose zeigt sich, daß die Jahr für Jahr zu beobachtende langsame Zunahme der (multi-) resistenten Tuberkulosefälle in Deutschland im wesentlichen bei der im Ausland geborenen Bevölke-

Prof Dr. R. Loddenkemper
Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose,Lungenklinik Heckeshorn,
Zum Heckeshorn 33, D-14109 Berlin

rung, und hier insbesondere bei aus Osteuropa und den GUS stammenden Personen, zu verzeichnen ist.

Der wesentliche Kern einer effektiven Tuberkulosebekämpfung ist nach wie vor die rasche Entdeckung erkrankter und vor allem infektiöser Personen sowie deren effiziente Therapie. Die WHO und die Internationale Union zur Bekämpfung der Tuberkulose und Lungenkrankheiten (IUATLD) versuchen weltweit, dies mit Hilfe der sogenannten DOTS-Strategie (directly observed treatment, short-course) umzusetzen.

Weitere wichtige Ansatzpunkte im Kampf gegen die Tuberkulose stellen die Entwicklung neuer antimykobakteriell wirksamer Substanzen, eines potenten und gut verträglichen Impfstoffes, einer hochspezifischen Alternative zum derzeit verwandten Tuberkulintest sowie die Optimierung der (molekularbiologischen) Labordiagnostik dar – auch wenn diese in nächster Zukunft schwer realisierbar bzw. routinemäßig einsetzbar sein werden. Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Vorgehen gegen die Tuberkulose und ihre weitere Verbreitung bleibt das Bewußtsein ihrer globalen gesundheitspolitischen Bedeutung sowie, neben der Überwachung und Kontrolle im eigenen Land, die kompetente Unterstützung der am meisten betroffenen Länder durch die Industrienationen.

Ihre

B. Hauer

R. Loddenkemper

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 683–693 © Springer-Verlag 1999

R. Loddenkemper [1] · B. Hauer [1] · D. Sagebiel [1] · M. Forßbohm [2]
[1] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin
[2] Gesundheitsamt Wiesbaden

Tuberkuloseepidemiologie in Deutschland und der Welt mit Schwerpunkt Osteuropa

Zusammenfassung

Global gesehen ist die Tuberkulose heutzutage eine der wichtigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland, wie auch in den meisten vergleichbaren Industrienationen, ist die Situation stabil. 1997 setzte sich der rückläufige Trend der letzten Jahre fort; es erkrankten 11.163 Menschen an einer aktiven Tuberkulose, entsprechend einer Inzidenz von 13,6/100.000. Die Tuberkulose ist jedoch ein grenzüberschreitendes Problem, insbesondere die Entwicklung in Osteuropa und den Ländern der ehemaligen Sowjetunion ist für Deutschland von Bedeutung. Hier zeigt sich in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Tuberkulosefälle und zudem auch eine Zunahme resistenter Erreger. Nur durch rasches, gezieltes und effizientes Handeln vor Ort besteht die Möglichkeit, diesem Trend entgegenzuwirken. Insbesondere die Industrienationen sind gefordert, finanziell und logistisch Unterstützung zu leisten. Entscheidend für die Kontrolle der Tuberkulosesituation im eigenen Land ist die Erfassung und aufmerksame Beobachtung aktueller epidemiologischer Trends, die Identifikation gefährdeter Personengruppen sowie die Aufrechterhaltung bewährter Tuberkulose-Bekämpfungsmaßnahmen.

Schlüsselwörter

Tuberkulose · Epidemiologie · Deutschland · Osteuropa · Weltweit · Resistenzsituation · DOTS

Nach Entdeckung des Tuberkuloseerregers *Mycobacterium tuberculosis* 1882 durch Robert Koch kam es sowohl in Deutschland als auch in vergleichbaren Industrienationen zu einem stetigen Rückgang der Tuberkulose, der sich jedoch in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend verlangsamte. Alarmierende Berichte aus den Vereinigten Staaten von Amerika erregten Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit. Nachdem dort zwischen 1975 und 1984 der jährliche Rückgang durchschnittlich 5,7% betragen hatte, kam es seit 1985 zu einem deutlichen Anstieg der Tuberkulose-Neuerkrankungen [1]. Die Zahl der gemeldeten Fälle nahm zwischen 1985 und 1993 um insgesamt 14% zu (1985: 22.201 Fälle, 1990: 25.701 Fälle; 1997 wieder abnehmend auf 19.855 Fälle) [2, 3]. Es zeigten sich hier die Auswirkungen gedrosselter Maßnahmen im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens, der sozioökonomischen Entwicklung, zunehmender Verarmung und Obdachlosigkeit, kombiniert mit wachsender Migration und dem Einfluß der HIV-Epidemie.

Nachdem die Tuberkulose, insbesondere seit der Etablierung wirksamer Therapieregime, nicht mehr als Gefahr empfunden worden war und sogar schon eine Eradikation in greifbare Nähe gerückt schien, mußte man nun – nach einer Neubewertung der epidemiologischen Situation – erkennen, daß die Tuberkulose heutzutage weltweit ein schwerwiegendes Problem darstellt. Davon sind weniger die Industrienationen betroffen, sondern vor allem die Entwicklungsländer, in denen mehr als 95% aller Tuberkulosefälle auftreten. In diesen Ländern hat die Tuberkulose zwischenzeitlich oftmals eine weit größere Relevanz als noch vor 100 Jahren.

Die Tuberkulosesituation weltweit

Weltweit ist *M. tuberculosis* heutzutage der am häufigsten zum Tode führende Infektionserreger bei Jugendlichen und Erwachsenen, er verursacht in Entwicklungsländern mehr als ein Viertel aller vermeidbaren Todesfälle. In Abb. 1 sind die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geschätzten Erkrankungszahlen an Tuberkulose für die letzte Dekade dargestellt, Abb. 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Tuberkuloseneuerkrankungen für 1996 nach WHO-Regionen. Da oft keine validen Daten zur Tuberkuloseepidemiologie existieren, muß teilweise auf Schätzungen zurückgegriffen werden [4, 5], deren Methodik und

Prof. Dr. R. Loddenkemper
Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungenklinik Heckeshorn, Zum Heckeshorn 33, D-14109 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 683–693 © Springer-Verlag 1999

R. Loddenkemper · B. Hauer · D. Sagebiel · M. Forßbohm

Epidemiological tuberculosis situation in Germany and worldwide with a special focus on Eastern Europe

Summary

From a global viewpoint, tuberculosis is one of the most important infectious diseases of our time. The situation in Germany, as in most comparable industrialized nations, is stable. The declining trend of previous years continued in 1997, when 11,163 people developed active tuberculosis – an incidence of 13.6/100,000. However, the tuberculosis problem cannot be restricted to one country, and Germany is particularly affected by trends in Eastern Europe and in the former Soviet countries. These countries experienced a marked increase of tuberculosis cases and resistant strains during recent years, a tendency which can only be countered by fast, well-aimed and efficient action in the affected areas. The industrialized nations in particular should consider financial and logistic contributions as their duty. Crucial for control of the tuberculosis situation within each country are registration and close observation of epidemiological trends, identification of high-risk groups, and continuation of established tuberculosis control measures.

Key words

Tuberculosis · Epidemiology · Germany · Eastern Europe · Worldwide · Resistance situation · DOTS

Genauigkeit jedoch nicht unumstritten sind [6].

„Nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Tuberkulosebakterium infiziert."

Die WHO geht davon aus, daß aktuell nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem Tuberkulosebakterium infiziert ist. Von den 100 Millionen Menschen, die sich jährlich neu infizieren, erkranken im Laufe ihres Lebens ca. 5 bis 10% an einer aktiven Tuberkulose. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird weltweit auf insgesamt sieben bis acht Millionen geschätzt [4]. Zwei bis drei Millionen Menschen, darunter 100.000 Kinder, sterben jährlich an Tuberkulose.

Ursächlich für die weltweite Zunahme der Tuberkulose sind unterschiedliche Faktoren: die demographische Entwicklung (Bevölkerungsexplosion, Änderung der Altersstruktur), die Verarmung vieler Länder und damit einhergehend inadäquate Therapiemöglichkeiten, die Auswirkungen von Migration und die HIV-Epidemie [7, 8]. HIV-Infizierte haben ein deutlich höheres Tuberkuloseinfektions- und -erkrankungsrisiko. Ein Drittel der weltweiten Zunahme der Tuberkulose in den vergangenen fünf Jahren wird dem HI-Virus zugeschrieben; 30% aller weltweit auftretenden AIDS-Sterbefälle werden auf die Tuberkulose zurückgeführt [9]. Vor allem in Südostasien, im südlichen Afrika, der westpazifischen Region und in Lateinamerika, also genau in den Regionen, in denen die höchsten Tuberkuloseprävalenzen vorzufinden sind, wird die Problematik durch die ansteigende Zahl HIV-infizierter Menschen noch verschärft [3]. Zu den Ländern mit den größten Problemen bezüglich der Tuberkulosekontrolle gehören nach WHO-Erhebungen Brasilien, Indonesien, Iran, Mexiko, die Philippinen, die G.U.S., Südafrika, Thailand, Afghanistan, Äthiopien, Indien, Myanmar, Nigeria, Pakistan, der Sudan und Uganda.

„Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird weltweit auf insgesamt 7-8 Millionen geschätzt und 2-3 Millionen Menschen sterben jährlich an Tuberkulose."

Eine gemeinsame Untersuchung der WHO und der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Lungenkrankheiten (IUATLD) zeigte, daß zwischenzeitlich zudem weltweit vermehrt resistente Tuberkulosestämme vorkommen. Hauptursache für die Entwicklung von Resistenzen ist eine inadäquate Therapie. Voraussetzungen für den Therapie-

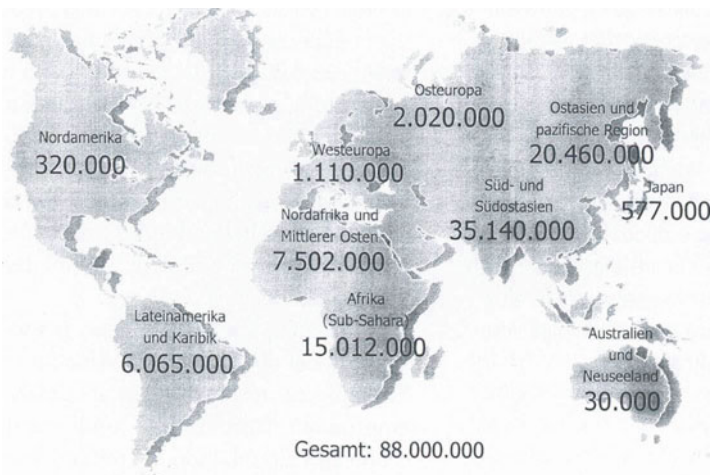


Abb. 1 ▲ **Geschätzte kumulative Tuberkulosefälle, 1990–1999 [Quelle: Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A (1994) Global tuberculosis incidence and mortality during 1990–2000. Bull WHO 72:213–220]**

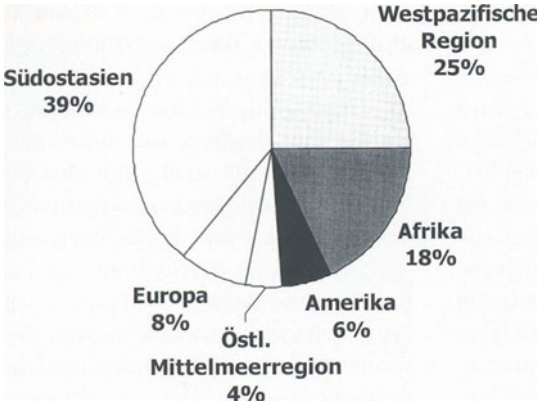


Abb. 2 ◀ **Prozentuale weltweite Verteilung der 1996 durch die WHO registrierten Tuberkulosefälle (181 Länder, n=3.805.063) [Quelle: World Health Organisation (1998) Global tuberculosis control. WHO report 1998. WHO/TB/98.237]**

erfolg sind – neben der grundsätzlichen Verfügbarkeit der Medikamente und Anwendung einer wirksamen Kombinationstherapie nach international anerkannten Standards – die korrekte Dosierung sowie die regelmäßige und zuverlässige Einnahme über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Man unterscheidet die primäre Resistenz, bei der keine antituberkulotische Vorbehandlung, sondern die Infektion mit bereits resistenten Erregern stattfand, von der sekundären bzw. erworbenen Resistenz, welche die Folge einer Selektion nach oder unter einer antituberkulotischen Therapie darstellt [10]. Insbesondere die Resistenzlage in Lettland, Estland, Rußland, der Dominikanischen Republik, Argentinien und der Elfenbeinküste ist bedenklich [10]. In diesen Ländern haben zwischen 7 und 22% der Patienten eine multiresistente Tuberkulose (MDR TB, Multi Drug Resistant Tuberculosis), die definitionsgemäß eine Unempfindlichkeit gegen wenigstens Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP), d.h. gegen die beiden potentesten Antituberkulotika, bedeutet.

DOTS-Strategie

Mit Hilfe der DOTS-Strategie (*D*irectly *O*bserved *T*reatment *S*hort-course) versucht die WHO in mittlerweile etwa 100 Ländern, einer weiteren weltweiten Zunahme der Tuberkulose entgegenzuwirken [11]. Unter Einbeziehung bereits existierender nationaler Tuberkulosebekämpfungsstrukturen sollen mittels eines modernen Gesundheitsmanagements hohe Detektions- und Heilungsraten erzielt und gleichzeitig das Risiko einer Resistenzentwicklung reduziert werden [10].

„Mit Hilfe einer hochwirksamen antituberkulotischen Kurzzeitchemotherapie unter direkter Überwachung der Medikamenteneinnahme soll der Zunahme der Tuberkulose und dem Risiko der Resistenzentwicklung entgegengewirkt werden."

Die DOTS-Strategie beinhaltet fünf Hauptelemente:

- politischer Wille für ein nationales TB-Programm, d.h. Anerkennung der TB als wichtige Public-Health-Priorität durch die zuständigen politischen Verantwortlichen
- passive Fallfindung mittels bakteriologischer Sputumuntersuchung in den für die Primärversorgung verantwortlichen Einrichtungen
- standardisierte Kurzzeitchemotherapie, zumindest aller Sputumpositiven, bei optimalem case-management (direkt überwachte Medikamenteneinnahme)
- Sicherstellung der Versorgung mit allen notwendigen Antituberkulotika
- ein Monitoring-System zur Programmsupervision und -evaluation, d.h. die Meldung und Erfassung aller Patienten mittels standardisierter Register.

Tuberkulosesituation in Westeuropa

Circa 8% (321.033 Fälle) aller der WHO 1996 gemeldeten Erkrankungen stammten aus Europa (Abb. 2). Dabei lagen die Tuberkulose-Inzidenzen der westeuropäischen Staaten zwischen 5 und 21/100.000. Lediglich in Portugal war sie, wenn auch im Langzeitverlauf deutlich rückläufig, mit 53,5/100.000 noch sehr hoch [12]. Die Definition eines „low incidence country" mit Inzidenzen unter 10/100.000 [13] erfüllten lediglich Dänemark (9,2), Island (4,2), Italien (7,3) Monaco (1995:3,1), Malta (7,6), Norwegen (5) und Schweden (5,6). Nachdem die Anzahl der Tuberkuloseneuerkrankungen

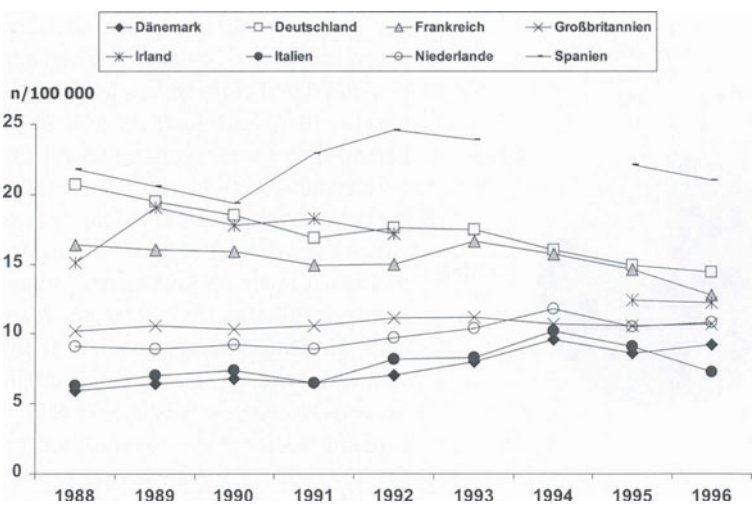


Abb. 3 ▲ **Entwicklung der Tuberkuloseinzidenzen 1988–1996 in Westeuropa [Quelle: World Health Oganisation (1998) Global tuberculosis control. WHO report 1998. WHO/TB/98.237]**

zwischen 1974 und 1991 durchschnittlich jährlich noch um 5,4% zurückgegangen war [2], wurde Anfang der 90er Jahre auch in Teilen Westeuropas ein Anstieg registriert, so in Österreich, Dänemark, Irland, Italien, den Niederlanden, Norwegen, der Schweiz und – wenn auch in sehr geringem Ausmaß – in Deutschland (Abb. 3) [11]. Hauptursache war die in diesen Jahren zu beobachtende Zunahme der Flüchtlinge und Asylsuchenden aus Hochprävalenzländern. Die Koinfektion mit dem HI-Virus spielt in den westeuropäischen Ländern – bis auf einige wenige Ballungszentren mit hohem Konsum intravenöser Drogen – bislang nur eine marginale Rolle [2, 14, 15].

Tuberkulosesituation in Osteuropa

Alarmierend ist die Tuberkulosesituation in vielen Teilen Osteuropas und den Staaten der ehemaligen Sowjetunion. Für Deutschland hat diese Entwicklung aufgrund der geographischen Nähe eine besondere Relevanz. Abb. 4 zeigt den Anteil von Migranten aus diesen Ländern in Deutschland. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, daß die Qualität des Meldewesens und der Berichterstattung regional sehr unterschiedlich sein kann und auch das Begriffsverständnis nicht immer einheitlich ist. Nationale und internationale Vergleiche werden dadurch erschwert [16].

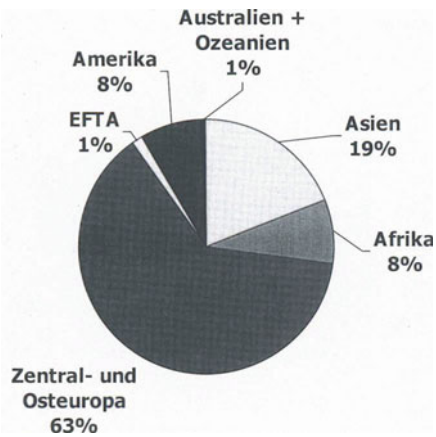


Abb. 4 ▲ **Herkunft der 1995 nach Deutschland eingewanderten Personen (n=1.096.048) [Quelle: Eurostat data Shop Berlin 1998]**

Epidemiologie

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Tuberkulosemortalität in den Ländern Osteuropas sehr hoch. Auf den Gebieten der ehemaligen Tschechoslowakei beispielsweise lag sie im Jahr 1900 bei 381/100.000 Einwohner (zum Vergleich: Deutschland ca. 220/100.000, Niederlande 200/100.000 Einwohner). Sie nahm bis 1940 auf 135/100.000 und zehn Jahre später bis auf 73/100.000 Einwohner ab [16]. In Folge der beiden Weltkriege konnten Mortalitätsgipfel beobachtet werden [17, 18]. Die Mortalität in Osteuropa insgesamt nahm dann – entsprechend der epidemiologischen Entwicklung in den westlichen Ländern – kontinuierlich bis zu den 50er Jahren ab (seit 1900: Kroatien von 431/100.000 (1911) auf 145/100.000; Ungarn von 380/100.000 auf 80/100.000 Einwohner) [16]. Der zunehmende Einsatz antituberkulös wirksamer Medikamente trug danach zu einem weiteren Rückgang bis Ende der 80er Jahre bei. Im Vergleich zu Westeuropa wurden dennoch in vielen Regionen deutlich höhere Tuberkulose-Mortalitätsraten registriert. So betrugen diese 1990 beispielsweise in Estland 5,1/100.000 und in Lettland, Litauen sowie der Russischen Föderation 6,9/100.000 (zum Vergleich in der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland 1,7/100.000) [16].

Die Schwierigkeiten bei der Umwandlung von sozialistischen zu marktgesteuerten Wirtschaftssystemen in den 90er Jahren mit den entsprechenden sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen und damit einhergehenden Funktionseinbußen des öffentlichen Gesundheitswesens haben dann in vielen Ländern zu einer Verschlechterung der Tuberkulosesituation geführt [18]. Dieses äußerte sich in einer Stagnation bzw. oftmals auch in einem Anstieg der Tuberkulose-Inzidenzen (Abb. 5) [16, 19]. Aber auch die Tuberkulosemortalität nahm vielerorts wieder in erschreckendem Ausmaß zu. Sie betrug beispielsweise in Lettland 14,1/100.000 (1995) [20] und in der Russischen Föderation 15,4/100.000 (1995) [18, 21]. Diese Entwicklung wird ursächlich auf eine späte Fallfindung und geringe Heilungsraten zurückgeführt, wobei letztere oftmals durch den Mangel an Erstrangmedikamenten mitbedingt sind [16, 18, 22].

Gegenwärtig treten in Osteuropa etwa eine Viertelmillion neue Tuberkulosefälle pro Jahr auf (zum Vergleich: zwei Millionen in afrikanischen Ländern südlich der Sahara und drei Millionen in Südostasien). Die durchschnittliche Tuberkulose-Inzidenz in Osteuropa lag 1995 mit 43,3/100.000 deutlich über der westeuropäischen mit 15,9/100.000 Einwohner (1995) [18] (Abb. 3, 5). Am niedrigsten waren 1996 die Tuberkulose-Inzidenzen in der Tschechischen Republik (19,2/100.000) und in Albanien (21,7); am höchsten in Rumänien (106,8) und in Kirgistan (91,6). Eine deutliche Zunahme seit Beginn der 90er Jahre zeigte sich insbesondere für Russland (75), Kirgistan (91,6), Litauen (70), Lettland (70,3) und Kasachstan (82,9) [11]. Die Analyse alters- und geschlechtsspezifischer Tuberkulose-Inzidenzen zeigt, daß ein hoher Anteil an Tuberkulosen bei jungen Erwachsenen auftritt (Abb. 6) [18].

Therapie und Diagnostik

Die Verfügbarkeit antituberkulotischer Medikamente gestaltet sich in vielen Regionen problematisch. Es kommen nicht-standardisierte und inadäquate Therapieregime zum Einsatz, oft auch verbunden mit unnötigen und langen Krankenhausaufenthalten. Auch halten viele Länder an kostenintensiven Maßnahmen der aktiven Fallfindung, d.h. aufwendigen Massen-(Röntgen)-Reihenuntersuchungen, fest, wodurch eine sinnvolle Verwendung der knappen finanziellen Ressourcen zusätzlich behindert wird [11, 18]. Unzureichende Qualitätskontrollen der bakteriologischen Untersuchungen erschweren zusätzlich die Diagnostik und Therapie, insbesondere beim Vorliegen von Resistenzen. Zudem wird die radiologisch und klinisch orientierte Diagnostik und Verlaufskontrolle häufig einer bakteriologisch gestützten Kontrolle vorgezogen. Der Anteil der pulmonalen Tuberkulosefälle liegt in den Ländern Zentral- und Osteuropas zwischen 79 und 96%, der Anteil sputumpositiver Lungentuberkulosen zwischen 50 und 80%. In einzel-

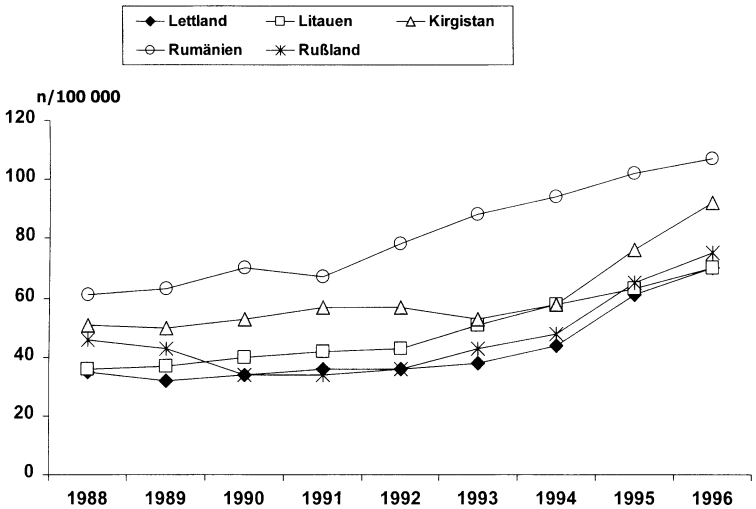


Abb. 5 ▲ **Entwicklung der Tuberkuloseinzidenzen 1988–1996 in Osteuropa [Quelle: World Health Oganisation (1998) Global tuberculosis control. WHO report 1998. WHO/TB/98.237]**

nen Ländern (wie Albanien, Lettland, Mazedonien, Ungarn, Tschechien, Bulgarien) liegt der Anteil sputumpositiver Fälle unter den Lungentuberkulosen bei 50% oder sogar weit darunter, was darauf schließen läßt, daß die Sputumdiagnostik nicht den notwendigen diagnostischen Stellenwert einnimmt [18].

Resistenzsituation

Trotz der eher lückenhaften Datenlage und der oftmals fraglichen Qualität der bakteriologischen Befunde muß davon ausgegangen werden, daß medikamentenresistente und damit auch multiresistente Tuberkulosen in Osteuropa in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben [16]. Gründe dafür sind ineffektive Tuberkulosekontrollprogramme sowie die unzureichende Behandlung, die, wie bereits erwähnt, vielschichtige Ursachen hat, und welche oft zusätzlich durch eine schlechte Patientenmitarbeit ungünstig beeinflußt wird.

„In den letzten Jahren hat die Gesamtzahl und die Medikamentenresistenz der Tuberkulosefälle in Osteuropa deutlich zugenommen."

Die weltweit höchste Prävalenz der primären Medikamentenresistenz wird in den baltischen Staaten registriert. Sie betrug für die Jahre 1994–1997 bis zu 34%. Aber auch in Teilen Russlands (Ivanovo Oblast, 300 km östlich von Moskau) erreicht die Prävalenz primärer Resistenzen nahezu 30% (Tabelle 1). Die Resistenzraten in Rumänien liegen vermutlich deutlich über den in der Tabelle 1 angegebenen, da die Sensitivität der Resistenztestung als gering angenommen werden muß [10].

DOTS in Osteuropa

Zunehmend werden standardisierte, von der WHO und IUATLD empfohlene Therapieregime (im Sinne von DOTS), zumindest partiell eingesetzt, so beispielsweise in Kroatien, Estland, Ungarn, Polen, Slowenien, der Tschechischen Republik und der Slowakei [11, 18]. In DOTS-Pilotprojekten wurden in den Ländern des Kaukasus (Armenien, Aserbeidschan und Georgien) die Behandlungsergebnisse zwei Jahre nach Einführung analysiert. Insgesamt wurden in Armenien 78,1% (n=270), in Aserbeidschan 87,9% (n=215) und in Georgien 59,6% (n=304) der neuen sputumpositiven Tuberkulosen erfolgreich behandelt (geheilt oder Behandlung abgeschlossen). In Georgien ist der geringe Behandlungserfolg auf die große Zahl von Behandlungsabbrechern (24,7%) zurückzuführen. Die erzielten Resultate lassen aber darauf schließen, daß die DOTS-Strategie in den Ländern Osteuropas erfolgversprechend ist, auch wenn das angestrebte WHO-Ziel, mindestens 85% der neuen sputumpositiven Fälle zu heilen, nur von Aserbeidschan erreicht wurde [23]. Um eine Zunahme der MDR zu verhindern, gibt es Überlegungen, eine erweiterte DOTS-Strategie („DOTS Plus") einzuführen, welche den Einsatz von Zweitrangmedikamenten in Regionen/Populationen mit hohen MDR-Raten vorsieht [24].

Tuberkulose in Gefängnissen

Als besonders dramatisch stellt sich die Tuberkulosesituation in den Gefängnissen und ähnlichen Einrichtungen dar, wobei die Zahl der an Tuberkulose erkrankten Häftlinge häufig nicht in die offizielle Meldestatistik eingeht. Hier werden Inzidenzen von bis zu 7000 pro 100.000 gemeldet (Tomsk) [25] (Tabelle 2). Für die Russische Föderation wird geschätzt, dass jeder Zehnte der über eine Million Strafgefangenen an Tuberkulose erkrankt ist. Es existieren bereits spezielle Strafkolonien, in denen die betroffenen Gefängnisinsassen zusammengelegt werden, und wo die Tuberku-

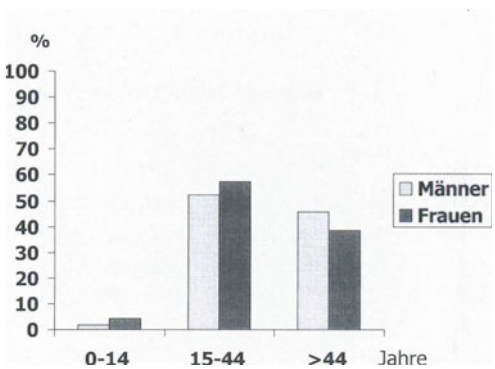


Abb. 6 ◀ **Prozentuale Verteilung der neu diagnostizierten sputumpositiven Tuberkulosefälle in Zentral- und Osteuropa 1995 nach Alter und Geschlecht (n=30.094) [Quelle: Migliori G B, Raviglione M C (1998) Central and Eastern Europe. In: Davies PDO (Hrsg) Clinical Tuberculosis, 2. Auflage, Chapman & Hall Medical, S 643–660]**

Tabelle 1
Prävalenz der primären Resistenzen gegen antituberkulös wirksame Medikamente in Osteuropa

Land	Getestete Patienten n	Allg. Resistenzrate [%]	Polyresistenz (>1 Medikament) [%]	Multiresistenz (INH+RMP) [%]
Estland	266	28,2	16,9	10,2
Lettland	347	34	26,5	14,4
Rumänien	1636	9,7	4,3	2,8
Russland (Kreis Ivanovo Oblast)	248	28,2	12,9	4,0
Tschechische Republik	199	2,0	1,0	1,0

[Quelle: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994–1997 (1997) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/9.229]

lose vermutlich auch die führende Todesursache ist [29, 30]. Problematisch sind vor allem auch die hohen Resistenzraten, so wurde in einer von 1996 bis 1997 durchgeführten Untersuchung in einem sibirischen Gefängnis eine INH-Resistenzrate von 66% und eine initiale MDR-Rate von 22,6% beobachtet. Lediglich 25% der Patienten waren empfindlich für alle getesteten Medikamente. Unter strikter Einhaltung des DOTS-Schemas lag die Erfolgsrate der Behandlung aller initial sputumpositiven Patienten (n=210) bei 52%. Die Quote der Behandlungsversager lag bei 35%, die restlichen 13% verteilten sich auf die übrigen Kategorien (death 4%, transfer out 6%, default 0% und no results available 2,4%) [31].

HIV und Tuberkulose

HIV bzw. AIDS scheinen bislang noch nicht entscheidend an der Entwicklung der Tuberkulosepidemiologie in Osteuropa beteiligt gewesen zu sein [16]. In der Slowakei, Slowenien und Jugoslawien lag die HIV-Seroprävalenz bei Tuberkulosepatienten in den frühen 90ern unter 1% [18]. Etwas höhere Raten, jedoch teilweise bei nicht repräsentativen Patientenpopulationen, wurden aus Polen (3,5% für 1991) und Rumänien (1,6% bei Erwachsenen und 3,1% bei Kindern 1991–1992) berichtet [16]. In Rumänien wurden zwischenzeitlich aufgrund nosokomialer Übertragung über 2000 Kinder mit HIV infiziert, so daß die Koinfektionsrate bei Kindern von 1% (1989) auf 11% (1994) anstieg [18]. Da 1997 mehr als 100.000 neue HIV-Infektionsfälle in Osteuropa beobachtet wurden, was einer Verdoppelung im Vergleich zu den Vorjahren gleichkommt [32], ist zu erwarten, daß sich mittel- bis langfristig Auswirkungen auf die Tuberkuloseepidemiologie zeigen werden.

Tuberkulosesituation in Deutschland

Wie eingangs bereits erwähnt, ist in Deutschland in den vergangenen Jahrzehnten ein kontinuierlicher, wenn auch zunehmend verlangsamter Rückgang der Tuberkulose-Inzidenzen und -mortalität zu verzeichnen (Abb. 7, 8). Dieser Verlauf begründet sich neben veränderten Lebens- und Hygienebedingungen (sowie einer natürlichen Selektion mit einer gegenüber der Tuberkulose widerstandsfähigeren Bevölkerung) auch in der Einführung des Heilstättenprinzips, der Etablierung der Tuberkulosefürsorgen, und letztendlich auch in der breiten Anwendung antituberkulös wirksamer Medikamente [33]. Jeweils im Anschluß an die beiden Weltkriege kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Tuberkulosemorbidität und auch -mortalität, die Datenlage vor 1950 ist lückenhaft (Abb. 7).

„In Deutschland sind Tuberkuloseinzidenz und -mortalität in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zurückgegangen, wenn auch in den letzten Jahren zunehmend langsamer."

Anfang der 90er Jahre wurde auch in Deutschland ein leichter Anstieg der Tuberkulose beobachtet. 1992 stieg die Zahl der Neuerkrankungen im Vergleich zum Vorjahr um 2%, 1993 um 0,3% an. Abb. 9 verdeutlicht den Zusammenhang mit den damaligen Migrationsbewegungen. Der Einwanderungsgipfel 1990 resultiert insbesondere aus einem Anstieg der Zahl der Aussiedler und in geringerem Ausmaß auch der Asylbewerber. Der zweite Gipfel 1992 ist primär durch die Zunahme der Asylsuchenden bedingt, die vor allem aus dem ehemaligen Jugoslawien (1992: 122.666 von 438.191 Asylsuchenden=28%), aus Rumänien (103.787) und aus Afrika (67.408 – Algerien, DR Kongo, Ghana, Nigeria) stammten [34]. Durch die 1994 verschärfte Asylgesetzgebung kam es dann zu einer deutlichen Verminderung der Zahl der Asylbewerber. Auswirkungen auf die Tuberkuloseepidemiologie durch den An-

Tabelle 2
Tuberkulose in osteuropäischen Gefängnissen

Land	Jährlich registrierte Fälle pro 100.000 Gefängnisinsassen
Tomsk, Russische Föderation (1996) [25]	7000
Sibirien, Russische Föderation (1993) [26]	820
Sibirien, Russische Föderation (1993) [27]	824–6.500
Aserbeidschan (1994) [28]	4667

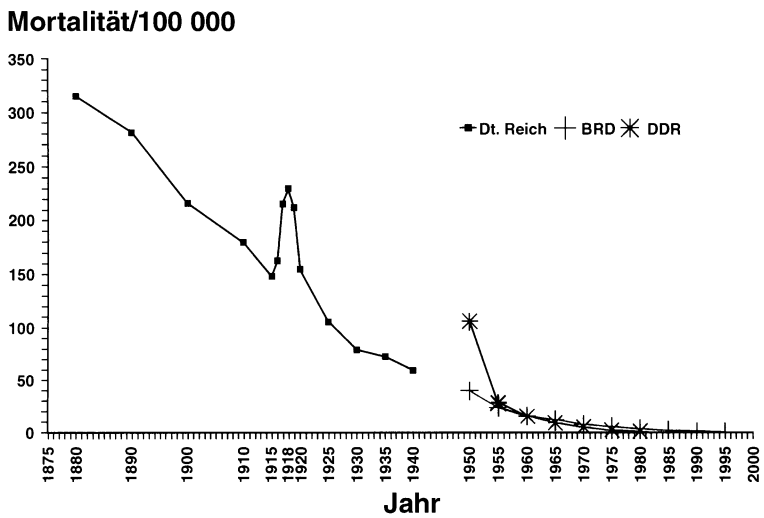


Abb. 7 ▲ **Rückgang der Mortalität an Tuberkulose in Deutschland seit 1880. Angaben über die Zeit zwischen 1940–1950 fehlen [Quelle: Ferlinz R (1995) Die Tuberkulose in Deutschland und das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Pneumologie 49:617–632]**

stieg der AIDS-Erkrankungszahlen ließen sich in der Bundesrepublik nicht feststellen [14].

Datenlage

Die offiziell über das statistische Bundesamt in Wiesbaden verfügbaren Daten zur Tuberkulosesituation beruhen auf den bundesseuchengesetzlich vorgeschriebenen Meldungen der Ärzte bzw. Laboratorien an die zuständigen Gesundheitsämter. Genauere Aussagen, beispielsweise zu Herkunft, Aufenthaltsdauer in Deutschland, Sozialstatus, Wohnsituation und Resistenzlage der Tuberkulosepatienten erlaubt eine Studie des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland, welche vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert wird. Hieran nehmen zwischenzeitlich mehr als zwei Drittel aller Gesundheitsämter der Kreise und kreisfreien Städte auf freiwilliger Basis teil. Da sich die Rahmendaten (Alter, Geschlecht, Organlokalisation etc.) sehr gut mit den bundesstatistischen Daten decken, kann diese Erhebung, welche 1997 56% (n=6.320, Stand Oktober 1998) [35] aller offiziell gemeldeten aktiven Tuberkulosefälle einschloß, als repräsentativ gelten.

Aktuelle Epidemiologie in Deutschland

1997 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 11.163 neue Erkrankungsfälle registriert, die Inzidenz betrug damit 13,6 pro 100.000 Einwohner (die Daten für 1998 liegen noch nicht vor) [36, 37]. Gegenüber 1996 war die Zahl mit einer Verminderung um 651 Fällen weiterhin rückläufig (–5,5%). Seit 1994 (12.982 Fälle) ging die Gesamtzahl der Tuberkuloseneuerkrankungen in Deutschland sowohl für Einheimische (1994: 9102, 1997: 7736), als auch für Ausländer (1994: 3880, 1997: 3427) zurück. Abb. 8 zeigt vergleichend für die einheimische, ausländische und Gesamtbevölkerung den Verlauf der Tuberkuloseneuerkrankungen der letzten zwei Dekaden.

Fallfindung

Die DZK-Studie zeigte, dass der Grund für die diagnostische Untersuchung bei zwei Dritteln der 1997 erfaßten Tuberkulosefälle tuberkulosebedingte Symptome waren. Untersuchungen aus anderen medizinischen Gründen waren in knapp 16% die Basis für die Diagnose „Tuberkulose", 1,2% der Fälle wurden durch eine Obduktion aufgedeckt. Aktive Fallfindungsmaßnahmen (Screeninguntersuchungen bei Risikogruppen) führten bei 17,6% der Patienten zur Diagnose (7,5% Umgebungsuntersuchung, 3,3% Überwachung nach früherer Tuberkulose, 3,2% Asylbewerberuntersuchung und 3,6% sonstige Fallfindung). 26% der im Ausland geborenen Patienten sowie 17,5% der in Deutschland geborenen erkrankten So-

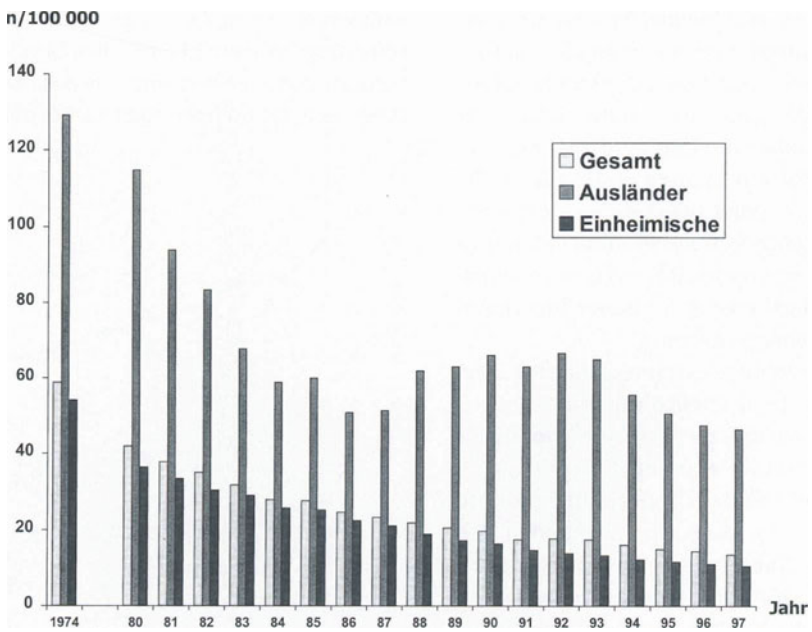


Abb. 8 ▲ **Entwicklung der Tuberkuloseinzidenz (Gesamtbevölkerung, Ausländer, Einheimische) in Deutschland 1974–1997 (vor 1991 nur alte Bundesländer)**

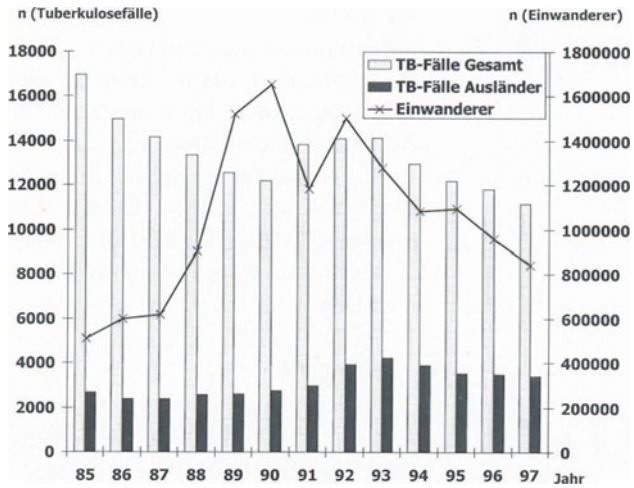


Abb. 9 ▲ **Neuerkrankungen an Tuberkulose (alle Formen) in Deutschland seit 1985 (vor 1991 nur alte Bundesländer) und Anzahl der nach Deutschland eingewanderten Personen [Quellen: Eurostat Datashop Berlin 1998; Statistisches Bundesamt Wiesbaden]**

zialhilfeempfänger wurden durch aktive Fallfindung entdeckt [35].

Organbefall und bakteriologischer Befund

Auf eine Tuberkulose der Atmungsorgane mit Nachweis von Tuberkulosebakterien entfielen 6265 der offiziell gemeldeten Fälle (56,1%). Hiervon gelang bei 3345 (53,4%) Fällen der Nachweis von Tuberkulosebakterien direkt im Sputumausstrich. Dies ist der epidemiologisch entscheidende, da besonders ansteckungsfähige Anteil an allen Tuberkuloseformen. Eine Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Nachweis von Tuberkulosebakterien fand sich bei 3150 (28,2%), eine Tuberkulose anderer Organe bei 1748 Fällen (15,7%). Der leichte Rückgang an Neuerkrankungen war in den vergangenen Jahren vor allem durch die Abnahme geschlossener Tuberkulosen bedingt (Abb. 10).

Unter den extrapulmonalen Tuberkulosen war, ähnlich wie in den Vorjahren, auch 1997 die periphere Lymphknotentuberkulose am häufigsten (45,5%), gefolgt von der Urogenitaltuberkulose mit 24,1%. 16,4% der Fälle fanden sich unter „Tuberkulose sonstiger Organe". Bei 9,3% der Fälle waren Knochen und Gelenke betroffen, eine Meningitis tuberculosa fand sich in 4,6% der Fälle (80 Personen, darunter vier einheimische und zwei ausländische Kinder).

Alters- und Geschlechtsverteilung

Es erkrankten auch 1997 fast doppelt so viele Männer an Lungentuberkulose wie Frauen, bei den extrapulmonalen Tuberkulosen erkrankten Frauen etwas häufiger. Die Tuberkulose betrifft nach wie vor am häufigsten die ältere und hier insbesondere die männliche Bevölkerung. Abb. 11 zeigt die Altersverteilung für die einheimische und die ausländische Bevölkerung. Bei der einheimischen Bevölkerung nimmt die Inzidenz nahezu kontinuierlich mit höheren Alter zu, bei der ausländischen finden sich hingegen drei Inzidenzgipfel: bei den Ein- bis Fünfjährigen, den 20–40jährigen und den über 75jährigen. Die Tuberkulose im höheren Alter fällt aufgrund der geringen Fallzahlen bei der ausländischen Bevölkerung epidemiologisch nicht ins Gewicht. Unverändert ist die Tuberkulose der alten Menschen ein Problem der einheimischen Bevölkerung.

Tuberkulose der ausländischen Bevölkerung

Unter den 1997 an Tuberkulose Erkrankten befanden sich 3427 Ausländer (30,7%), 47 Personen weniger als 1996 (–1,4%). Die Inzidenz lag bei 46,5/100.000 der in Deutschland lebenden Ausländer und war damit 4,5fach höher als die Inzidenz der einheimischen Bevölkerung (10,4/100.000). Bei dieser betrug der Rückgang an Neuerkrankungen 7,2% (604 Fälle weniger als 1996). Die Inzidenz der offenen Tuberkulose war 1997 bei den in Deutschland lebenden Ausländern mit 22/100.000 etwa 3,5fach höher als bei der einheimischen Bevölkerung mit 6,2/100.000.

„Ein Großteil der im Ausland geborenenen Tuberkulosepatienten stammt aus osteuropäischen Ländern. Von den Tuberkulosefällen unter Aussiedlern werden 38%, von denen bei Asylbewerbern 50% im ersten Jahr nach Einreise entdeckt."

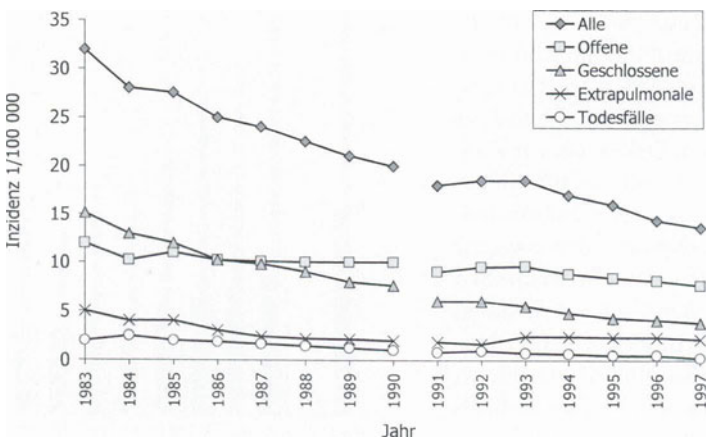


Abb. 10 ▲ **Neuerkrankungen (gesamt, offene und geschlossene Form) und Mortalität an Tuberkulose 1983–1997**

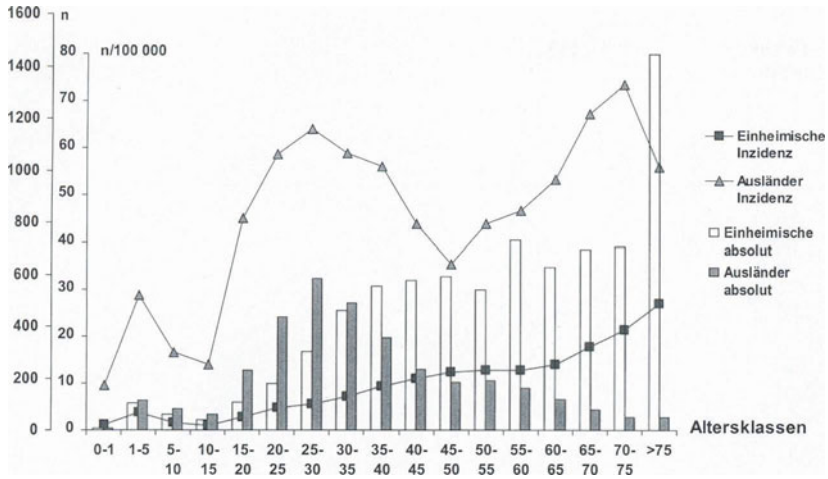


Abb. 11 ▲ **Tuberkuloseinzidenzen und absolute Erkrankungszahlen nach Alter und Herkunft 1997**

Die DZK-Studienergebnisse für 1997 zeigen, daß der Großteil der ausländischen Tuberkulosepatienten aus osteuropäischen Ländern stammt (Abb. 12). 28% der aus dem Ausland stammenden erkrankten Personen haben dabei einen Asylbewerberstatus (das entspricht 9,5% der gesamten in der Studie erfaßten Tuberkulosepatienten), 13% sind Spätaussiedler. 4,8% aller Tuberkulosepatienten sind deutsche Staatsbürger, die in der G.U.S. oder Osteuropa geboren wurden [35]. Bezüglich der Dauer des Aufenthalts in Deutschland bis zur Diagnosestellung, läßt sich feststellen, daß die Tuberkulose bei Asylbewerbern in nahezu 50%, bei Aussiedlern in 38% im ersten Jahr nach Einreise entdeckt wird.

Die Tuberkulose im Kindesalter

In Deutschland erkrankten 1997 insgesamt 480 Kinder an einer aktiven Tuberkulose, dies entspricht einer Inzidenz von 3,64/100.000 Kinder. Im Vergleich zu 1996 wurden 98 Fälle weniger gemeldet (–16,9%). Der größte Teil der Erkrankungen im Kindesalter waren auch 1997 Tuberkulosen der Atmungsorgane ohne Nachweis von Tuberkulosebakterien (65,8%, *n*=316); auf Tuberkulosen der Atmungsorgane mit Nachweis von Tuberkulosebakterien entfielen 19,6% (*n*=94), und extrapulmonale Tuberkulosen traten in 14,6% der Fälle auf (*n*=70). Bei letzteren war die Tuberkulose der peripheren Lymphknoten mit 47 Fällen (67,1%) am häufigsten, darunter waren 21 ausländische Kinder. An einer extrapulmonalen Tuberkulose anderer Organe erkrankten insgesamt 23 Kinder (Knochentuberkulose (6), Meningitis tuberculosa (6), Urogenitaltuberkulose (3) und andere (8)).

Unter den 480 erkrankten Kindern waren 265 Ausländer (52,2%). Die Inzidenz war im Vergleich zu 1996 bei den in der Deutschland lebenden ausländischen Kindern mit 17,2/100.000 deutlich, bei den einheimischen Kindern mit 1,9/100.000 gering rückläufig (1996: 21,5/100.000 bzw. 2,1/100.000). Das Risiko ausländischer Kinder, an einer Tuberkulose zu erkranken liegt, je nach Altersgruppe, um ein sieben- bis zehnfaches höher als das einheimischer Kinder [36].

Wohnsituation und soziale Lage

Laut Mikrozensus (April 1995) beziehen als überwiegenden Lebensunterhalt 3,2% der Gesamtbevölkerung Arbeitslosenunterstützung und 2,0% Sozialhilfe. Die DZK-Studie ergab für die 1997 erfaßten Tuberkulosefälle eine Arbeitslosenunterstützungsrate von 7,0% (für die in Deutschland geborenen Patienten von 8%) und einen Sozialhilfeempfängeranteil von 9,9% (7,4%). Somit ist der Anteil der Empfänger von Arbeitslosenunterstützung oder Sozialhilfe unter Tuberkulosepatienten signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung.

„Die Abhängigkeit des Tuberkuloserisikos von der sozialen Lage zeigt sich u.a. in dem signifikant höheren Anteil von Arbeitslosen, Sozialhilfeempfängern und Obdachlosen unter den Tuberkulosepatienten."

8,1% der Patienten bezogen als überwiegenden Lebensunterhalt Leistungen nach dem Asylbewerbergesetz. Zwei Prozent der Tuberkulosepatienten hatten keinen festen Wohnsitz. Circa ein Drittel der im Ausland geborenen Tuberkulosepatienten lebte in Gemeinschaftsunterkünften für Asylbewerber, Aussiedler oder Flüchtlinge [35].

Resistenz von *M. tuberculosis*-Stämmen in Deutschland

Tabelle 3 enthält die Ergebnisse der Umfrage des Arbeitskreises Mykobakterien (AKM) [36] zu Empfindlichkeitsprüfungen von *M. tuberculosis*-Komplex (Erstisolate) für 1991–1997 im Vergleich der Daten der DZK-Studie zur Epidemiologie der Tuberkulose [35] und denjenigen des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien (NRZ) in Borstel [38]. Insgesamt muß wohl von einer langsa-

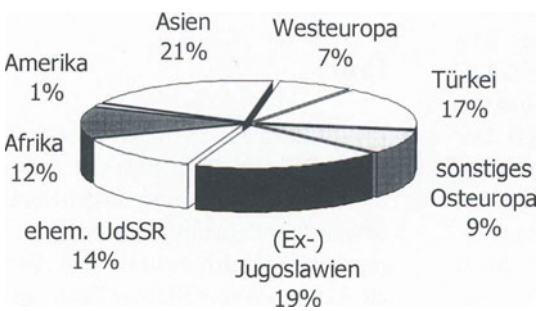


Abb. 12 ◀ **Geburtsland der ausländischen Tuberkulosepatienten (DZK-Studie 1997, n=2.147); [Quelle:nach Forßbohm M (1999) Studie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose – Zwischenbericht 1997. In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Hrsg) 24. Informationsbericht Berlin 1998, pmi Verlag Frankfurt/Main, S 91–104]**

Tabelle 3
Resistenzen gegen Antituberkulotika in Deutschland

Jahr	Zahl der teilnehm. Labore	Zahl der Stämme	H_r %	R_r %	S_r %	E_r %	Z_r* %	H_r+R_r $(+X_r)$ %
1991	32	2 776	5,1	1,4	2,9	1,0	–	1,1
1992	32	3 345	5,6	1,5	5,0	1,0	–	1,0
1993	25	2 654	6,3	1,7	5,0	1,9	–	1,4
1994	27	2 418	4,4	1,5	3,9	1,0	–	1,2
1995	33	2 579	5,5	1,6	4,7	2,0	1,4	1,3
1996	40	3 332	5,6	1,7	4,0	1,2	1,1	1,4
1997	43	3 267	7,1	2,5	4,7	2,3	1,7	2,1
NRZ 1997	NRZ	2 140	9,9	4,2	–	3,2	2,6	3,8
DZK 1996	–	2 736	5,2	1,4	3,7	1,5	1,8	1,2
DZK 1997	–	2 834	5,7	1,8	4,3	1,6	1,9	1,5

H=INH, R=RMP, S=SM, E=EMB, Z=PZA: DZK=DZK-Studienergebnisse, NRZ=Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel
** M. bovis wurde nicht gezählt, wenn dieses angegeben wurde.*
[Quelle: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Hrsg) 24. Informationsbericht Berlin 1998, pmi Verlag Frankfurt/Main, S 106]

men Zunahme resistenter Stämme in Deutschland ausgegangen werden. Die höheren Raten des NRZ erklären sich möglicherweise dadurch, daß in Borstel überdurchschnittlich viele Stämme von Patienten eingehen, bei denen therapeutische Schwierigkeiten vorliegen. Bei wohl vergleichbarem Einsendeklientel wurde jedoch eine kontinuierliche Zunahme der Resistenzraten über die letzten fünf Jahre registriert. Eine mögliche Erklärung für die höheren Resistenzraten bei der Umfrage des AKM ist die wiederholte Testung eines Tuberkulosestammes in unterschiedlichen Laboratorien.

Die Resistenzsituation in der deutschen Bevölkerung ist vergleichsweise stabil. So lag 1997 bei in Deutschland Geborenen nach der DZK-Studie die Resistenz für INH bei 4,3%, für RMP bei 1,1%, für Ethambutol (EMB) 1,2%, für Streptomycin (SM) bei 2,3% und für INH+RMP bei 0,8%. (Multi-) Resistente Stämme finden sich insbesondere bei der ausländischen Bevölkerung. Die MDR-Rate bei Patienten aus der G.U.S. beispielsweise erhöhte sich von 1996 mit 4,9% auf 12,8% im Jahr 1997 [35]. Der „Import" resistenter Tuberkulosestämme aus den Staaten der ehemaligen Sowjetunion konnte auch im Rahmen einer DNA-Fingerprinting-Studie gezeigt werden [39, 40]. Trotz relativ kleiner Fallzahlen spiegelt sich in diesen Ergebnissen die geschilderte Entwicklung in den Herkunftsländern wider. Sie verdeutlichen die Notwendigkeit, Patienten, die aus Ländern mit hohen Resistenzraten stammen und/oder bereits antituberkulotisch vorbehandelt wurden, streng zu isolieren und initial, bis zum Erhalt des Resultates der obligatorischen Empfindlichkeitsprüfung (Resistenztestung), mit vier oder besser mit fünf Medikamenten zu behandeln [41].

Mortalität

1997 starben in der Bundesrepublik Deutschland 805 Personen an einer Tuberkulose oder den Spätfolgen einer Tuberkulose. Dies sind 10,4% weniger als 1996 mit 896 Sterbefällen. 593 Personen starben am sogenannten „primären Phthisentod" und 212 an den Spätfolgen. Der Anteil der Sterbefälle an aktiver Tuberkulose blieb mit 5,3% gegenüber den Vorjahren nahezu konstant.

Fazit

- **Die epidemiologische Tuberkulosesituation in Deutschland ist zwar stabil, aber die Auswirkungen der Lage in den Hochprävalenzländern (insbesondere Osteuropa) spiegeln sich deutlich wider. Voraussetzung für eine effektive Tuberkulosekontrolle ist auch für Deutschland die möglichst detaillierte Kenntnis der epidemiologischen Situation inklusive der Resistenzraten. Die DZK-Studie zur Epidemiologie der Tuberkulose konnte hier wichtige Informationen, unter anderem auch über den Einfluß der Migration auf die Tuberkuloseepidemiologie liefern.**
- **Das Infektionsschutzgesetz, welches die Lücken des im Bundesseuchengesetz festgeschriebenen unzureichenden Meldeverfahrens schließen soll, wird ebenfalls zu einer Verbesserung der Tuberkulose-Surveillance beitragen und zudem den internationalen Vergleich entscheidend erleichtern. Flächendeckende Daten zur Resistenzsituation und zum Behandlungserfolg („treatment outcome") werden helfen, Schwachstellen in der Gesundheitsversorgung der Tuberkulosepatienten aufzuzeigen und sicherzustellen, daß die angewandten Therapieregime adäquat sind. Die Durchführung molekularbiologischer Studien (DNA-Fingerprinting) könnte hier wichtige zusätzliche Erkenntnisse bezüglich der Übertragungsmodi und Infektionsketten (insbesondere auch der resistenten Tuberkulosen) liefern.**
- **Von großer Bedeutung ist jedoch die Verbesserung der Tuberkulosesituation in den Hochprävalenzländern. Der wesentliche Schritt, um eine weitere Eskalation der Lage zu verhindern, ist die finanzielle**

und logistische Unterstützung vor Ort, im Sinne der Etablierung international anerkannter Tuberkulosekontrollprogramme und -strategien inklusive eines zuverlässigen Melde- und Monitoringsystems. Voraussetzung für einen anhaltenden Erfolg dieser Maßnahmen ist die Förderung durch die politisch Verantwortlichen sowie die direkte Einbeziehung der vor Ort Tätigen.

- Dringlich ist zudem, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklungen im osteuropäischen Raum, die Evaluation und Standardisierung von Therapieregimen für (multi-)resistente Tuberkulosen. Vor allem aber die Entwicklung neuer potenter und einfach anwendbarer Antituberkulotika (intermittierende Therapie) sowie insbesondere die Entwicklung eines nebenwirkungsarmen und effizienten Tuberkulose-Impfstoffes würde einen entscheidenden Beitrag zur weltweiten Eradikation der Tuberkulose leisten.

Literatur

1. Centers for Disease Control (1998) **Tuberculosis Morbidity – United States, 1997.** MMWR 47:253–256
2. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A (1993) **Secular trends of tuberculosis in Western Europe.** WHO Bull 71 (3/4):297–306
3. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A (1995) **Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic.** JAMA 273:220–226
4. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A (1994) **Global tuberculosis incidence and mortality during 1990–2000.** Bull WHO 72:213–220
5. Styblo K (1986) **Le rapport entre le risque d´infection tuberculeuse et le risque de voir apparaitre la tuberculose contagieuse.** Bull Union Int Tuberc 60:125–127
6. Enarson DA, Rouillon A (1998) **The epidemiological basis of tuberculosis control.** In: Davies PDO (ed) Clinical. Chapman & Hall Medical, London Weinheim New York, pp 35–52l
7. Maher D, Kochi A (1997) **Combating tuberculosis. A global view of tuberculosis and ways to fight this threatening disease.** RT International, pp 80–81, 110
8. World Health Organization (1997) **Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes.** WHO/TB/97.220
9. Robert Koch-Institut (1999) **HIV-Infektionen/AIDS – globale Situation Ende 1998.** Epidemiologisches Bulletin 20/99:147–148
10. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994–1997 (1997) **Anti-tuberculosis drug resistance in the world**. WHO/TB/9.229
11. World Health Oganisation (1998) **Global tuberculosis control. WHO report 1998.** WHO/TB/98.237
12. Euro TB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region (1998) **Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1996.**
13. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S (1991) **Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries.** Eur Respir J 4:1288–1295
14. Ferlinz R, Schlegel J (1995) **Beeinflusst AIDS die Epidemiologie der Tuberkulose?** Pneumologie 49:449–454
15. Styblo K (1991) **The impact of HIV infection on the global epidemiology of tuberculosis.** Bull IUATLD 66:27–32
16. Raviglione MC, Rieder HL, Styblo K, Khomenko AG, Esteves K, Kochi A (1994) **Tuberculosis trends in Eastern Europe and the former USSR.** Tubercle and Lung Disease 75:400–416
17. Styblo K (1978) **State of the art. I. Epidemiology of tuberculosis.** Bull IUATLD 53:141–152
18. Migliori GB, Raviglione MC (1998) **Central and Eastern Europe.** In: Davies PDO (Hrsg) Clinical Tuberculosis, 2. Auflage. Chapman & Hall Medical, Weinheim New York, S 643–660
19. Schilling W, Schnorr R, Landmann H (1989) **The tuberculosis situation in East European countries.** Bull Int Union Tuberc Lung Dis 64:27–29
20. Zalesky R, Leimans J, Pavlovska I (1997) **The epidemiology of tuberculosis in Latvia.** Monaldi Arch Chest Dis 52(2):142–146
21. Khomenko P (1997) **The Ivanov experience**. TB&HIV No 13:9
22. Felten MK, Forte GB (1995) **Prepacked kits for diagnosis and treatment of tuberculosis in former Yugoslavia.** Int J Tuberc Lung Dis 76:360–366
23. Zalesky R, Abdullajev F, Khechinashvili G, Safarian M, Madaras T, Grzemska M, Englund E, Dittmann S, Raviglione M (1999) **Tuberculosis control in the Caucasus: successes and constraints in DOTS implementation.** Int J Tuberc Lung Dis 3(5):394–401
24. Espinal MA, Dye C, Raviglione M, Kochi A (1999) **Rational „DOTS Plus" for the control of MDR-TB.** Int J Tuberc Lung Dis 3(7):561–563
25. Wares DF, Clowes C I (1997) **Tuberculosis in Russia.** Lancet 350:957
26. Drobniewski F, Tayler E, Ignatenko N, Paul J, Connolly M, Nye P, Lyagoshina T, Besse C (1996) **Tuberculosis in Siberia: 1. An epidemiological and microbiological assessment.** Int J Tuberc Lung Dis 77:199–206
27. Drobniewski F (1995) **Tuberculosis in prisons – forgotten plague.** Lancet 346:948–949
28. Coninx R, Eshaya-Chauvin B, Reyes H (1995) **Tuberculosis in prisons.** Lancet 346:238–239
29. Farmer P (1999) **Managerial success, clinical failures.** IUATLD, Int J Tuberc Lung Dis 3(5):365–367
30. Farmer P (1999) **Cruel and unusual - drug-resistant tuberculosis as punishment.** In: Stern V, Jones R (eds) Sentenced to die? The problem of TB in prisons in East and Central Europe and Central Asia. Prison Reform International, London
31. Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, Iacovazzi T, Demeulenaere T, Portaels F, Matthys F (1999) **Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB.** IUATLD, Int J Tuberc Lung Dis 3(5):451–453
32. Osteuropa an der Spitze der AIDS-Epidemie (1998) Bundesgesundhbl 41:214
33. Ferlinz R (1995) **Die Tuberkulose in Deutschland und das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose.** Pneumologie 49:617–632
34. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Hrsg) **Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1998.** Metzler Poeschel Verlag, Stuttgart
35. Forßbohm M (1999) **Studie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose – Zwischenbericht 1997.** In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Hrsg) 24. Informationsbericht Berlin 1998. Pmi Verlag, Frankfurt/Main, S 91–104
36. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1999) **24. Informationsbericht Berlin 1998.** Pmi Verlag, Frankfurt/Main
37. Loddenkemper R, Hauer B (1999) **Die Tuberkulosesituation in Deutschland 1997.** Pneumologie 53:65–70
38. Rüsch-Gerdes S (1998) **Zur Arzneimittelresistenz von *M. tuberculosis* in Deutschland.** Epidemiologisches Bulletin 36/98:256
39. Niemann S, Rüsch-Gerdes S, Richter E (1997) **IS6110 Fingerprinting of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains Isolated in Germany during 1995.** Journal of Clinical Microbiology Vol.35, No.12:3915–3020
40. Niemann S, Richter E, Zyzik A, Rüsch-Gerdes S (1998) **Epidemiologie resistenter Tuberkulose in Deutschland.** RKI, InfFo III+IV/98,55–59
41. Iseman MD (1993) **Treatment of multidrug-resistant tuberculosis.** N Engl J Med 329:784–791

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 694–705 © Springer-Verlag 1999

T. Schaberg · Lungenklinik, Diakoniekrankenhaus Rotenburg

Behandlung der tuberkulösen Erkrankungen im Erwachsenenalter

Zum Management der tuberkulösen Erkrankungen gehört nicht nur die korrekte Planung und Durchführung der Diagnostik, sondern auch die Überwachung der Therapie und der Therapieadhärenz sowie die Initiierung der notwendigen Umgebungsuntersuchungen. Die Behandlung einer Tuberkulose sollte daher ausschließlich von Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung in der Diagnostik, der Therapie und dem Management dieser Infektionskrankheit haben.

Medikamente

Für die Therapie der Tuberkulose stehen sogenannte Erstrang- oder Standardmedikamente zur Verfügung, zu denen das Isoniazid (INH, international: H), Rifampicin (RMP, international: R), Pyrazinamid (PZA, international Z), Ethambutol (EMB, international: E) und Streptomycin (SM, international: S) gehören (Tabelle 1). Die Standardmedikamente INH, RMP und PZA und INH und RMP stehen auch als fixe Medikamentenkombinationen zur Verfügung. Dabei ist die Bioverfügbarkeit der einzelnen Medikamente in ausreichender Form gewährleistet [1]. Der Einsatz fixer Kombinationen kann daher erfolgen, obwohl die begrenzten Daten zur Effektivität der fixen Kombinationen im Vergleich zur Gabe der Medikamente als Einzelsubstanzen teilweise kritisch diskutiert werden [2, 3]. Es liegen jedoch Empfehlungen zum Einsatz von der WHO, der IUATLD und verschiedener europäischer Fachgesellschaften vor [4–6]. Vorteile der fixen Kombinationen können in der Verbesserung der Compliance und der Vermeidung einer Monotherapie gesehen werden [7]. Daneben gibt es sogenannte Zweitrang- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen. Hierzu gehören unter anderem Prothionamid, Amikacin, Terizidon, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Rifabutin, Paraaminosulfonsäure, Clofazimin und Thiacetazon [8] (Tabelle 2).

Kombinationstherapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt ausschließlich mit einer Medikamentenkombination. Die Begründung hierfür ergibt sich aus zwei Tatsachen. Zum einen kommt *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) innerhalb der tuberkulösen Läsionen in biologisch sehr verschiedenen Populationen vor [9, 10]. So befinden sich innerhalb einer Kaverne bei hohen Sauerstoffpartialdrücken und neutralen pH-Werten rasch wachsende *M. tb*-Populationen, auf die besonders INH und, wenn auch in etwas geringerem Ausmaß, RMP einen bakteriziden Effekt haben. Innerhalb der nekrotisch-pneumonischen Läsionen finden sich langsam wachsendere *M. tb*-Populationen bei sauren pH-Werten und niedrigen Sauerstoffpartialdrücken, auf die besonders PZA und RMP bakterizid wirken. Innerhalb fibrotischer Herde werden Bakterienpopulationen gefunden, die einen minimalen oder nicht nachweisbaren Stoffwechsel aufweisen (sogenannte Persister oder „dormant organisms"). In diesen Populationen hat vor allem Rifampicin einen sterilisierenden Effekt. Streptomycin wirkt deutlich schwächer bakterizid auf rasch proliferierende Erreger, und Ethambutol hat nahezu ausschließlich bakteriostatische und resistenzvermindernde Eigenschaften [10].

„Die Therapie der Tuberkulose erfolgt aus zwei Gründen als Kombinationsbehandlung: Die verschiedenen Medikamente wirken unterschiedlich gut auf die verschiedenen Populationen, in dem M. tuberculosis vorkommt, und die Kombination von Medikamenten reduziert das Risiko einer Resistenzentwicklung."

Der zweite Grund für die Kombinationsbehandlung liegt in dem Bemühen,

Prof. Dr. med. Tom Schaberg
Lungenklinik, Diakoniekrankenhaus
Rotenburg, Verdener Straße 200,
D-27356 Rotenburg/Wümme

Tabelle 1
Erstrang- oder Standardmedikamente (Erwachsene)

Substanz	Dosis (mg/kg)	Höchstdosis (mg)	intermittierende Dosis (3x/Woche) (mg/kg)	Höchstdosis
Isoniazid	5	450	15	900
Rifampicin	10	600	15	900
Pyrazinamid	30	2500	50	3000
Ethambutol	25 (15)*	2000	30	2500
Streptomycin	15	1000	15	1000

** In den USA wird eine Dosisreduktion von 25 mg/kg auf 15 mg/kg nach acht Wochen empfohlen. In Großbritannien ist die Standarddosis 15 mg/kg (modifiziert nach [4–6, 28])*

Resistenzen zu vermeiden oder bei vorhandenen Resistenzen die Entwicklung weiterer Resistenzen zu verhindern. Dies ist stets notwendig, da sich in jeder Population von *M. tb* spontan mutierte resistente Erreger befinden, die bei inadäquater Therapie selektioniert würden [11–14]. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit für spontan resistente Mutanten für die einzelnen Medikamente durchaus unterschiedlich. So kann man eine spontane Resistenz gegen INH und RMP in jeweils einem von 10^8 Erregern, gegenüber PZA in einem von 10^6 Erregern und gegenüber EMB und SM in einem von 10^4 Erregern erwarten.

Aus den oben angeführten Gründen ergibt sich innerhalb der Erstrangmedikamente eine Gewichtung der einzelnen Substanzen. Danach sind INH und RMP die wichtigsten bakteriziden und resistenzvermeidenden Medikamente, deren besondere Bedeutung in der raschen Dezimierung der am Beginn der Infektion vorliegenden großen Erregermengen liegt [15, 16], wohingegen RMP und PZA die wichtigsten sterilisierenden Medikamente sind, die entscheidende Bedeutung für die endgültige Elimination der Bakterien und somit für den langfristigen Therapieerfolg haben [17]. EMB ist nur mäßig bakteriostatisch, wirkt in Kombination mit INH, RMP und PZA aber resistenzverzögernd; SM ist schwach bakterizid [18].

Therapieprinzipien

Zwischen 1970 und 1995 sind in einer großen Zahl von kontrollierten Studien Therapieprinzipien entwickelt worden, die bei einem maximalen Therapieerfolg am Ende der Behandlung (>95%) eine minimale Rezidivrate (<5%) innerhalb von fünf Jahren nach Ende der Behandlung garantieren [19–23] (Tabellen 3 und 4). Als Standardtherapie ist die sechsmonatige Therapie anzusehen, bei der in den ersten zwei Monaten (Initialphase) INH, RMP, PZA und EMB oder SM und in den folgenden vier Monaten (Kontinuitäts- oder Stabilisierungsphase) INH und RMP gegeben werden. Bei vollständig sensiblen Bakterien ist die Gabe der Medikamente INH, RMP und PZA in den ersten zwei Monaten ausreichend, da der Einsatz einer vierten Substanz (EMB oder SM) in der Initialphase vermutlich nur bei einer Resistenz gegenüber einem der eingesetzten Medikamente eine Rolle spielt [13, 24, 25].

Die Dosierung der Medikamente erfolgt in der Regel bezogen auf das Körpergewicht, jedoch sind Höchstdosen zu beachten. Bis auf wenige Ausnahmen bei den Reservemedikamenten werden alle Medikamente zusammen einmal täglich morgens, wegen der besseren Verträglichkeit nach dem Essen, gegeben, da sie nur so synergistisch oder additiv wirken können. Hinsichtlich der Dosierungsintervalle gibt es für die Standardtherapie (INH, RMP, PZA, EMB) eine Vielzahl von geprüften effektiven Varianten (tägliche Medikamenteneinnahme über den gesamten Therapiezeitraum, tägliche Medikamenteneinnahme über die ersten zwei Monate gefolgt von einer intermittierenden Einnahme nur zwei- oder dreimal pro Woche in der Kontinuitätsphase oder intermittierende dreimal wöchentliche Medikamentengabe im gesamten Therapiezeitraum von sechs Monaten) [24, 26]. Intermittierende Therapieformen sollten nur bei voll sensiblen Bakterien eingesetzt werden. Bei intermittierender Medikamentengabe müssen die Dosierungen der Medikamente erhöht werden. Reservemedikamente eignen sich nicht für die intermittierende Therapie.

Empfehlungen für die Standardtherapie in Deutschland

Auf der Basis der für Deutschland bekannten Resistenzsituation (Gesamtresistenzrate <8%) [27] wird, wie auch generell in Europa [28], eine initiale Vierfachtherapie mit IHN, RMP, PZA und EMB empfohlen. Diese sollte bei positiven Kulturen bis zum Bekanntwerden der Sensibilitätsprüfung beibehalten werden (wenn nötig auch länger als zwei Monate). Bei voller Sensibilität

Tabelle 2
Zweitrang- oder Reservemedikamente

Substanz	Standarddosis (mg)
Amikacin[1]	1000
Capreomycin[2]	1000
Protionamid (PTH)	2x500 (ohne INH) 1x500 (mit INH)
Terizidon	500
Ciprofloxacin	2x750
Ofloxacin	2x400
Levofloxacin	1x500–750
Rifabutin	300–450
Thiacetazon	150
Clofazimin	300
Paraaminosalicylsäure (PAS)	10.000

[1] keine Kreuzresistenz zu Streptomycin
[2] keine Kreuzresistenz zu den übrigen Aminoglycosiden (modifiziert nach [4–6, 28])

Tabelle 3
Therapieregime bei Tuberkulose (modifiziert nach [6])

Patientengruppe	Alternativen möglicher Behandlungsregime		
	Initialphase		Stabilisierungsphase
Neu diagnostizierte Tuberkulosefälle			
a) mikroskopisch positiv	2 H,R,Z,E (H,R,Z,S)	+	4H,R
b) mikroskopisch negativ mit ausgedehntem Befall	2 H,R,Z,E (H,R,Z,S)	+	6H,E
c) schwere Formen von extrapulmonaler Tuberkulose	2 H,R,Z,E (H,R,Z,S)	+	$4H_3,R_3$
Vorbehandelte Patienten			
a) Rückfall, mikroskopisch positiv	2H,R,Z,E,S/+1H,R,Z,E	+	$5H_3,R_3,E_3$
b) Therapieversagen	2H,R,Z,E,S/+1H,R,Z,E	+	5H,R,E
c) Weiterbehandlung nach Unterbrechung			
Neu diagnostizierte Tuberkulosefälle			
a) mikroskopisch negativ (anders als Kategorie I)	2H,R,Z	+	4H,R
b) neue, weniger schwere Formen von extrapulmonaler Tuberkulose	2H,R,Z	+	6H,E
	2H,R,Z	+	$4H_3,R_3$
Chronische Fälle (mikroskopisch positiver Sputumbefund nach überwachter, wiederholter Behandlung)	**Spezielle Richtlinien** der WHO zur Behandlung mit Reservepräparaten in spezialisierten Zentren beachten		

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen für die Substanzen und Behandlungsregime (Beispiele):
H=Isoniazid; E=Ethambutol; R=Rifampicin; S=Streptomycin; Z=Pyrazinamid
2 HRZ=zwei Monate lang tägliche Gabe von Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid
$4H_3R_3$=vier Monate lang, dreimal pro Woche Isoniazid + Rifampicin

kann in der Kontinuitätsphase der Therapie mit INH und RMP bis zum Abschluß der sechmonatigen Gesamttherapiedauer behandelt werden. Diese Kurzzeitchemotherapie ist nur in Kombination von INH, RMP und PZA durchführbar. Kann eines dieser Standardmedikamente nicht eingesetzt werden, muß die Gesamttherapiedauer bedeutend verlängert werden (Tabelle 5). Eine Reduktion der Initialtherapie auf drei Medikamente (INH, RMP, PZA) sollte nur in gut begründeten Fällen erfolgen. Empfohlen wird außerdem die tägliche Medikamentengabe über den gesamten Therapiezeitraum, da sie eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Eine intermittierende Therapie sollte nur eingesetzt werden, wenn sich eine tägliche Medikamentengabe aus wichtigen Gründen nicht realisieren läßt. Dies ist vor allem durch die deutlich häufigeren unerwünschten Wirkungen bei intermittierender RMP-Therapie begründet.

„Die für Deutschland empfohlene initiale Vierfach-Standardtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB sollte mindestens bis zum Bekanntwerden der Sensibilitätsprüfung beibehalten werden. Bei Zweifeln an der regelmäßigen Einnahme durch den Patienten wird eine überwachte Therapie empfohlen."

Da zusätzlich bei der intermittierenden Gabe der einzelnen Dosis eine noch größere Bedeutung als bei der täglichen Gabe zukommt, muß die Einnahme einer intermittierenden Therapie zwingend bei jeder Gabe überwacht werden. Ergeben sich auch nur die geringsten Zweifel an der regelmäßigen Einnahme der Medikamente durch den Patienten wird auch bei der täglichen Gabe eine überwachte Einnahme der Medikamente über den gesamten Therapiezeitraum empfohlen.

Lungentuberkulose

Standardtherapie der Lungentuberkulose ist, unabhängig vom mikroskopischen

Tabelle 4
Therapieempfehlungen der British Thoracic Society (modifiziert nach [4])

TB-Erkrankung	Initialphase		Kontinuitätsphase		
	Kombination	Monate	Kombination	Monate	Dauer
Lunge	H,R,Z, (E)	2	H,R	4	6
extrathorakal	H,R,Z, (E)	2	H,R	4	6
Meningitis	H,R,Z,(E)	2	H,R	10	12

Tabelle 5
Therapieregime bei Unverträglichkeit oder bekannter Resistenz einer Standardsubstanz

Unverträglichkeit/ bekannte Resistenz	Initialphase Kombination	Initialphase Monate	Kontinuitätsphase Kombination	Kontinuitätsphase Monate	Kontinuitätsphase Dauer
Isoniazid	R,Z,E,S	2	R,E	7 (11)	9 (12)*
Rifampicin	H,Z,E,S	2	H,E	16	18
Pyrazinamid	H,R,E, (S)	2	H,R	7	9
Ethambutol	H,R,Z,(S)	2	H,R	4	6
Streptomycin	H,R,Z, (E)	2	H,R	4	6

** Längere Therapiedauer, wenn Isoniazid-Resitenz bei Therapiebeginn nicht bekannt war (modifiziert nach [4–6, 28])*

und/oder kulturellen Sputumbefund, die zweimonatige Initialtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB, gefolgt von einer viermonatigen Kontinuitätstherapie mit INH und RMP [4–6, 29]. Liegt eine bekannte Resistenz oder eine Unverträglichkeit eines der Medikamente vor, so muß die Gesamttherapiedauer bedeutend verlängert werden, sofern INH, RMP oder PZA betroffen sind (Tabelle 5). EMB kann in solchen Fällen bei gleicher Effektivität durch das parenteral zu verabreichende SM ersetzt werden.

Pleuritis tuberculosa

Die Behandlung unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Behandlung der Lungentuberkulose, jedoch ist bei ausgedehnten Pleuraergüssen eine suffiziente Drainagetherapie mit anschließender intensiver physikalischer Therapie zur Vermeidung von funktionellen Einschränkungen durch verbleibende Pleuraschwarten zu veranlassen [30] und der Einsatz von Kortikosteroiden zu erwägen.

Lymphknotentuberkulose

Bei ausschließlich mediastinaler Lymphknotentuberkulose ist die sechsmonatige Standardtherapie ausreichend [31, 32]. Zu beachten ist, daß vor allem im Kindesalter nicht-tuberkulöse Mykobakterien als Erreger eine nicht unbedeutende Rolle spielen, die auf die Standardtherapie in der Regel nicht ansprechen [33]. Bei peripheren Lymphknotentuberkulosen gilt zwar die sechsmonatige Standardtherapie ebenfalls als ausreichend, jedoch ist der klinische Verlauf häufig durch ein stark verzögertes Ansprechen gekennzeichnet, woraus im Einzelfall deutlich längere Therapiezeiten (neun bis zwölf Monate) resultieren können.

Knochen- und Gelenktuberkulosen

Die im Knochen und im Gelenkknorpel von den Medikamenten INH, RMP und PZA erreichten Konzentrationen sind ausreichend hoch, um auch diese Formen der Tuberkulose mit der sechsmonatigen Standardtherapie zu behandeln [34]. Zusätzliche chirurgische Interventionen sind nur bei Instabilitäten tragender Knochen und/oder neurologischen Komplikationen z.B. bei der Tuberkulose der Wirbelkörper notwendig.

Urogenital- und Abdominal-Tuberkulosen

Auch für Tuberkulosen der Niere, der ableitenden Harnwege, der Genitalorgane, des Darms und des Peritoneums ist die sechsmonatige Standardtherapie in der Regel ausreichend [6, 35]. Bei Tuber-

Tabelle 6
Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Standardmedikamente

Substanz	Häufig	Selten	Sehr selten
Isoniazid	• Transaminasenerhöhung	• Hepatitis • Kutane UAW • Polyneuropathie	• Krampfanfälle • Opticus Neuritis • Bewußtseinsstörungen • Hämolytische Anämie • Aplastische Anämie • Agranulocytose • Lupus-Reaktion • Arthralgien
Rifampicin	• Transaminasenerhöhung • Cholestase	• Hepatitis • Kutane UAW • Übelkeit • Thrombopenie • Fieber • „Flu-like"-Syndrom	• Anaphylaxie • Hämolytische Anämie • Akutes Nierenversagen
Pyrazinamid	• Transaminasenerhöhung • Übelkeit • Flush-Syndrom • Myopathie • Arthralgie • Hyperurikämie	• Hepatitis • Kutane UAW	• Gicht • Photosensibilisierung
Ethambutol Streptomycin		• Retrobulbäre Neuritis • Gleichgewichtsstörungen • Hörverlust	• Kutane UAW • Nierenfunktionseinschränkung

Tabelle 7
Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Reservesubstanzen

Substanz	
Amikacin	wie Streptomycin
Capreomycin	wie Streptomycin
Protionamid	Gastrointestinale Unverträglichkeit
	Hepatitis
Terizidon	Psychosen, Depressionen (Suizidgefahr)
Ciprofloxacin	Gastrointestinale Unverträglichkeit
	Unruhe
	Psychosen
Ofloxacin	Gastrointestinale Unverträglichkeit
	Unruhe
	Psychosen
Levofloxacin	Gastrointestinale Unverträglichkeit
	Unruhe
	Psychosen
Rifabutin	Uveitis
	Hepatitis
	Transaminasenerhöhung
Thiacetazon	Schwindel
	Stevens-Johnson-Syndrom
Clofazimin	Rotfärbung der Haut
	Übelkeit
	Schwindel
PAS	Exantheme
	Fieber
	Hepatitis
	Ödeme

kulosen der Niere ist bei der Dosierung einiger Medikamente die verbliebene Nierenfunktion zu beachten. Während der Initialtherapie einer Tuberkulose der ableitenden Harnwege kann es durch ein Schleimhautödem zur Abflußbehinderung kommen, die urologischerseits mit entsprechenden schienenden Kathetern versorgt werden müssen. Daher sind regelmäßige sonographische Kontrollen der Niere auf eine beginnende Hydronephrose zu veranlassen.

Tuberkulosen des ZNS

Bei einer Tuberkulose der Meningen oder anderer Anteile des Zentralnervensystems ist das Penetrationsverhalten der Medikamente durch die Blut-Hirn-Schranke zu beachten. Während INH, PZA und Prothionamid immer eine ausreichend gute Penetration zeigen, ist diese bei RMP weniger gut. EMB und SM penetrieren die Blut-Hirn-Schranke nur bei entzündlich veränderten Meningen ausreichend und wirken daher nur zu Beginn der Therapie [4]. Allgemein wird bei diesen Formen der Tuberkulose daher zwar die Standardtherapie, aber mit einer verlängerten Therapiedauer, empfohlen (zwei bis drei Monate Initialtherapie, neun bis zehn Monate Kontinuitätstherapie) (Tabelle 4) [36]. Bei schweren Verläufen wird die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden in den ersten Wochen der Erkrankung empfohlen.

Miliartuberkulose und andere disseminierte Tuberkuloseformen

Auch bei disseminierten Tuberkuloseformen wird die sechsmonatige Standardtherapie als ausreichend angesehen, wenn eine Beteiligung des ZNS und/oder der Meningen durch entsprechende Maßnahmen (Lumbalpunktion und bildgebende Verfahren) sicher ausgeschlossen werden kann. Da dieses jedoch in der Praxis nicht immer gelingt, sollte man sich im Zweifelsfall für eine zwölfmonatige Therapie wie bei den Tuberkulosen des ZNS entscheiden [4, 6].

Tuberkulose des Perikards

Bei eine Perikardtuberkulose (Perikarderguß, Perikarditis constrictiva) wird neben der sechsmonatigen Standardtherapie eine Therapie mit Kortikosteroiden (60 mg/Tag, ausschleichen in sechs Wochen) empfohlen. Bei hämodynamischer Wirksamkeit eines Perikardergusses müssen entsprechende Drainagemaßnahmen veranlaßt werden [4].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von antituberkulösen Medikamenten

Die antituberkulösen Erstrangmedikamente sind gut verträglich. Bedingt durch die enorme Zahl der bisher mit Kombinationstherapien behandelten Patienten verfügen wir über sehr gute Daten zur Verträglichkeit der Therapie [37]. Abgesehen von Risikopopulationen ist die Rate von Therapieabbrüchen mit einem oder mehreren Medikamenten insgesamt gering. Die wichtigsten unerwünschten Reaktionen sind in den Tabellen 6 und 7 enthalten. Klinisch am bedeutendsten ist die additive Hepatotoxizität der drei Erstrangmedikamente INH, RMP und PZA, die insbesondere bei Patienten mit hepatischen Vorerkrankungen und alten Patienten eine Rolle spielt [38–40]. In diesen beiden Patientengruppen ist die Notwendigkeit zum Verzicht auf zumindest eines der drei Medikamente (meist PZA) nicht selten [41]. Von besonderer Gefährlichkeit, jedoch insgesamt sehr selten, sind die im folgenden aufgeführten unerwünschten Wirkungen.

- Isoniazid: Induktion von Krampfanfällen, Agranulozytose, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes
- Rifampicin: Thrombozytopenie, Anaphylaxie, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen
- Ethambutol: Retrobulbäre Neuritis des N. opticus

Tabelle 8
Arzneimittelinteraktionen der Standardsubstanzen

Substanz	Spiegel erhöht durch	Spiegel gesenkt durch	Steigert den Serumspiegel von	Senkt den Serumspiegel von
Isoniazid	Prednisolon Protionamid		Phenytoin Carbamezipin Cumarine Diazepam	Enfluranen Azolen
Rifampicin		PAS Ketoconazol		Cumarine Azolen Sulphonylharnstoffen oralen Antikontrazeptiva Glukokortikoide Diazepam Phenytoin Theophyllin Digitoxin Methadon Protease-Inhibitoren Ciclosporin
Ethambutol		Antazida		

- Streptomycin: Schädigung des N. statoacusticus.

Verhalten bei ausgewählten Unverträglichkeitsreaktionen

Hepatotoxizität

Die Hepatotoxizität der antituberkulösen Erstrangmittel kann zu einer medikamentös bedingten Hepatitis und/oder intrahepatischen Cholestase führen [38–40]. Bei einer Erhöhung der Transaminasen (SGOT, SGPT) oder der Cholestaseparameter (Gamma-GT, Alk. Phosphatase) bis zum Fünffachen des oberen Normwertes kann unter engmaschiger Beobachtung und Kontrolle die Therapie fortgesetzt werden. Steigen die Werte darüber hinaus oder entwickelt sich eine Hyperbilirubinämie, so muß die Therapie mit allen drei hepatotoxischen Medikamenten unterbrochen werden. Liegt zu diesem Zeitpunkt eine zwingende Therapieindikation vor, so kann wie im Absatz Leberinsuffizienz verfahren werden. Nach weitgehender oder eindeutiger Normalisierung der Serumparameter sollte die Therapie mit den Standardmedikamenten in der Reihenfolge INH, RMP und PZA (Gabe der Medikamente jeweils für drei bis sieben Tage bis zur Erweiterung der Therapie um die zweite bzw. dritte Substanz) wieder aufgenommen werden. Dabei kann eine einschleichende Dosierung erfolgen (INH: 50 mg/Tag 1 – Steigerung der Dosis auf 300 mg/Tag in drei bis sieben Tagen; RMP: 75 mg/Tag – Steigerung der Dosis auf 450–600 mg/Tag in drei bis sieben Tagen; PZA: 500 mg/Tag – Steigerung der Dosis auf 1500–2500 mg/Tag in drei bis sieben Tagen). Ergibt sich nach dem Hinzufügen eines Medikamentes erneut eine deutliche Hepatotoxizität, so sollte das entsprechende Medikament endgültig aus der Therapie herausgenommen werden. In diesem Fall sind die verlängerten Gesamttherapiezeiten zu beachten (Tabelle 5).

Myelosuppressive Nebenwirkungen

Bei klinisch relevanter Neutropenie oder Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie muß die Therapie bis zur Restitution des Knochenmarkes unterbrochen werden. Unter engmaschigen Kontrollen erfolgt dann ein Therapieaufbau unter strikter Vermeidung des mit der größten Wahrscheinlichkeit verantwortlichen Medikamentes.

Kutane Nebenwirkungen

Blande kutane Reaktionen können unter engmaschiger Beobachtung unter Fortsetzung der Standardtherapie toleriert werden. Bei PZA kommt es häufig am Beginn der Therapie zu einer Flush-Reaktion, die unter einem vorsichtigen Therapieaufbau, beginnend mit verminderter Dosis, in der Regel nicht wiederauftreten. Bei am Therapiebeginn auftretenden kutanen Reaktionen auf RMP kann in entsprechenden Zentren eine orale Hyposensibilisierung versucht werden. Schwerwiegende kutane Reaktionen zwingen zum Absetzen der Therapie und zu einem entsprechenden vorsichtigen Wiederaufbau.

Akutes Nierenversagen und andere schwerwiegende immunologische Unverträglichkeitsreaktionen unter RMP

Die Therapie muß sofort abgesetzt werden und darf nicht wiederaufgenommen werden.

Retrobulbäre Neuritis

Wegen der Gefahr der Erblindung muß bei Sehstörungen (Visus, Gesichtsfeld, Farbsehen) EMB sofort abgesetzt und eine entsprechende augenärztliche Untersuchung veranlaßt werden. Solche Kontrollen sind unter EMB-Medikation am Beginn der Therapie und unter laufender Therapie regelmäßig (alle zwei Monate oder bei Auftreten von Beschwerden) durchzuführen.

Schädigung des N. statoacusticus

Regelmäßige Prüfungen des Gleichgewichtssinnes und des Hörvermögens sind am Beginn der Therapie und im Verlauf (vierwöchentlich oder bei Auftreten von Beschwerden) durchzuführen. Bei entsprechendem Nachweis einer relevanten Störung ist die SM-Gabe zu beenden.

Arthralgie und Hyperurikämie unter PZA Therapie

Arthralgien unter PZA sind in der Regel nicht Ausdruck einer Gicht und können

bei symptomatischer Therapie unter Fortsetzung der PZA-Gabe toleriert werden. Unter PZA-Therapie tritt nahezu regelhaft eine klinisch nicht relevante Hyperurikämie auf. Eine routinemäßige Gabe von Harnsäure-senkenden Medikamenten muß nicht erfolgen, lediglich beim Auftreten eines Gichtanfalles muß entsprechend gehandelt werden.

Übelkeit

Übelkeit unter der antituberkulösen Chemotherapie kommt nicht selten vor und sollte supportiv oder symptomatisch behandelt werden. Allerdings ist darauf zu achten, daß erhebliche Übelkeit und Inappetenz Zeichen einer Hepatotoxizität sein können. Daher sind entsprechende Kontrollen zu veranlassen.

Bedeutung des Verzichts auf einzelne antituberkulöse Medikamente für die Gesamttherapiedauer

Kann aus Toleranzgründen oder wegen einer Resistenz INH nicht über den gesamten Therapiezeitraum gegeben werden, so muß trotz des Einsatzes der übrigen Standardmedikamente (RMP, PZA, EMB) die Gesamttherapiedauer auf neun bis zwölf Monate verlängert werden (Tabelle 5). Kommt aus den genannten Gründen RMP nicht über den gesamten Therapiezeitraum zum Einsatz, so verlängert sich auch bei Weitergabe der übrigen Standardmedikamente (INH, PZA, EMB) die Gesamttherapiezeit auf zwölf bis 18 Monate. Kann PZA nicht eingesetzt werden, so besteht die Notwendigkeit, die Therapiedauer auf neun Monate (drei Monate INH, RMP, EMB plus sechs Monate INH, RMP) zu verlängern. Können EMB oder SM nicht gegeben werden, ist bei entsprechender Sensibilität der Bakterien eine sechsmonatige Standardtherapie ausreichend.

Interaktionen von antituberkulösen Medikamenten

Antituberkulöse Medikamente weisen eine Vielzahl von klinisch relevanten Interaktionen auf (Tabelle 8) [42]. Isoniazid steigert die Serumspiegel von Phenytoin, Carbamezepin, Phenprocoumon und Diazepam und senkt den Serumspiegel von Azol-Antimykotika. Rifampicin bewirkt eine starke hepatische Enzyminduktion, in deren Folge die Serumspiegel unter anderem der folgenden Medikamente signifikant verringert werden, so daß eine Dosisanpassung erfolgen muß: Cumarine (Dosisadaptation nach INR), Sulfonylharnstoffe (Dosisadaptation nach Blutzuckerwerten), Glucocorticoide (Dosisverdopplung) [43], Theophyllin (Dosisadaptation nach Serumspiegel), Ciclosporin (Dosisadaptation nach Serumspiegel). Die Wirkung von oralen Antikontrazeptiva ist unter gleichzeitiger Einnahme von RMP unsicher, so daß andere antikontrazeptive Maßnahmen angewendet werden müssen.

„Aufgrund der Vielzahl klinisch relevanter Interaktionen der antituberkulösen Medikamente müssen eventuelle Begleittherapien sorgfältig erfaßt und ggf. modifiziert werden."

Therapie spezieller Patientengruppen

HIV-Infektion

Die Abhängigkeit der besonderen klinischen Verlaufsformen der Tuberkulose in Abhängigkeit vom Ausmaß des zellulären Immundefektes ist zu beachten. Die Therapie einer Tuberkulose von HIV-infizierten Patienten wird durch den Defekt des Immunsystems, durch Interaktionen mit den antiretroviralen Medikamenten, durch vermehrte Unverträglichkeitsreaktionen und in bestimmten Risikogruppen durch das häufigere Auftreten resistenter *M. tuberculosis*-Stämme erschwert.

Obwohl für die Therapie einer Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten in Fall einer vollen Sensibilität der Erreger die sechsmonatige Standardtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB in einer Reihe von Empfehlungen als ausreichend angesehen wird [44], ergeben sich doch Hinweise, die eine längere Therapiedauer (zwei Monate INH, RMP, PZA, EMB und sieben Monate INH und RMP) als effektiver erscheinen lassen [45]. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der immunologischen Inkompetenz der mononukleären Phagozyten, Bakterien mit geringem Metabolismus zu eliminieren. In jedem Fall muß die Konsolidierungstherapie mit INH und RMP vier Monate über die kulturelle Konversion hinaus erfolgen.

„Die ausgeprägten Interaktionen zwischen RMP und den Protease-Inhibitoren sowie den nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren machen die Tuberkulose-Therapie bei HIV-Infizierten besonders problematisch."

Besonders problematisch sind die vielfältigen Interaktionen zwischen RMP und den antiretroviralen Substanzgruppen den Proteaseinhibitoren (PI) und

Tabelle 9
Therapie der Tuberkulose bei HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie (modifiziert nach [45])

Therapieoptionen		Antiretrovirale Therapie
2 Monate H,R,Z,E	4–7 Monate H,R	keine NNRTI, keine PI
2 Monate H,Z,E+ Rifabutin	4–7 Monate H + Rifabutin	keine NNRTI Indinavir, Nelfinavir möglich
2 Monate H,R,Z,E	4–7 Monate H + Rifabutin	Monat 1–9: keine NNRTI Monat 1–2: keine PI Monat 3–9: Indinavir, Nelfinavir
2 Monate H,Z,E,S	7–9 Monate H,Z,E	alle Substanzen möglich
18–24 Monate H,Z,E		alle Substanzen möglich

der nicht-nukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI) [44–46]. Generell dürfen alle PI und NNRTI nicht zusammen mit RMP gegeben werden, da sonst entweder erhöhte Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente mit der Folge erhöhter schwerwiegender Toxizität entstehen, oder die Serumspiegel der antiviralen Medikamente so stark sinken, daß subinhibitorische Serumkonzentrationen resultieren, die zu einer beschleunigten Resistenzentwicklung des HI-Virus führen. Somit ergeben sich für die gleichzeitige antituberkulöse und antiretrovirale Therapie drei Optionen (Tabelle 9):

1. Einsatz von RMP in der antituberkulösen Standardtherapie und Verzicht auf alle PI und NNRTI
2. Verzicht auf RMP in der antituberkulösen Therapie und Einsatz der gesamten Palette der antiretroviralen Medikamente
3. Ersatz von RMP durch Rifabutin in der Standardtherapie. In diesem Fall sollten zwar NNRTI nicht eingesetzt werden, die Gabe der Proteaseninhibitoren Indinavir (Dosiserhöhung auf 3×1000 mg/Tag) und Nelfinavir (Dosiserhöhung auf 2×1250 mg/Tag) ist jedoch möglich. Die Dosis von Rifabutin sollte wegen der auch hier vorhandenen Interaktionen und wegen vermehrter Toxizität der Substanz (Uveitis) bei normaler Dosis (300 mg/d) auf 150 mg/Tag reduziert werden.

In der schwierigen Abwägung, welcher der drei Optionen der Vorzug zu geben ist, kann hinsichtlich der HIV-Infektion davon ausgegangen werden, daß Patienten mit mehr als 5000 HIV-RNA-Kopien/ml Blut in jedem Fall Proteaseinhibitoren erhalten sollten. Auch sollte eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie mit PI und/oder NNRTI nicht unterbrochen werden. Insofern wird der Einsatz von RMP bei der HIV-Infektion in der Regel eher eine Ausnahme darstellen. Zu beachten sind die erheblich verlängerten Therapiezeiten, wenn RMP nicht zum Einsatz kommen kann (Tabelle 7). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden bei HIV-infizierten Patienten unter antituberkulöser Therapie deutlich häufiger beobachtet und erfordern eine engmaschige Therapieüberwachung [47]. Da HIV-infizierte Patienten nicht selten Malabsorptionssyndrome entwickeln, müssen bei mangelhaftem klinischen Ansprechen auf die antituberkulöse Therapie Serumspiegeluntersuchungen für die antituberkulösen Medikamente veranlaßt werden.

Wird eine antiretrovirale Therapie gleichzeitig mit einer antituberkulösen Therapie begonnen, so kommt es häufig durch die verbesserte zelluläre Immunität zu paradoxen Verschlechterungen des klinischen Bildes und der radiologischen Befunde, da erst nach Rekonstitution des Immunsystems die zellulären Abwehrmechanismen gegen die tuberkulöse Erkrankung beginnen können [48]. Eine solche paradoxe Reaktion kann – allerdings deutlich seltener – auch bei HIV-negativen Tuberkulosepatienten unter Therapie beobachtet werden, da im Beginn der Therapie durch die hohe Bakterizidie der Medikamente vermehrt Antigene freigesetzt werden, die zu einer verstärkten zellulären Entzündungsreaktion führen. In einigen Risikogruppen für eine HIV-Infektion (Obdachlose, i.v.-Drogenabusus) wurde vor allem in den USA eine erhöhte Rate von resistenten und multiresistenten *M. tuberculosis*-Stämmen beobachtet, so daß auf die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung erhöhte Aufmerksamkeit zu richten ist [49]. Selten ist es auch aus bisher nicht völlig geklärten Gründen zu einer Resistenzentwicklung gegenüber RMP trotz primär sensibler Erreger und regelrechter Therapie gekommen, so daß wiederholte Sensibilitätsbestimmungen bei kulturellem Nachweis des Erregers sinnvoll sind.

Niereninsuffizienz

Die Standardmedikamente INH, RMP und PZA können bei mäßiger und mittelschwerer Niereninsuffizienz in unveränderter Dosis und mit unverändertem Dosierungsintervall gegeben werden [50, 51]. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird von manchen Autoren eine zweitägige Therapiepause pro Woche für INH und PZA empfohlen. Streptomycin und Ethambutol können bei nicht schwerer Niereninsuffizienz in normaler Dosis zwei- bis dreimal pro Woche gegeben werden, wohingegen SM und EMB bei schwerer Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden sollten. Bei Peritoneal- oder Hämodialyse müssen die entsprechenden Vorschriften der Hersteller hinsichtlich des Dosierungszeitpunktes, der Dosis und des Dosierungsintervalls beachtet werden [52]. Entsprechendes gilt auch für die Zweitrangmedikamente.

Leberinsuffizienz

Hepatische Vorerkrankungen wie ein Zustand nach Hepatitis (Leberzirrhose, chronisch aktive Hepatitis, positiver Antigennachweis für Hepatitis B oder C) oder bei Alkoholabusus erschweren die Therapie mit den potentiell hepatotoxischen Standardmedikamenten (INH, RMP, PZA) unter Umständen erheblich [37]. Bei diesen Patienten sind wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten unverzichtbar. Bei Alkoholkarenz oder Transaminasenerhöhungen auf dem Boden einer Herzinsuffizienz kommt es trotz primär deutlich erhöhter Transaminasenwerte häufig rasch zu einer spontanen Remission, so daß die antituberkulöse Therapie hier unter entsprechenden Kontrollen durchgeführt werden kann und nicht verzögert werden sollte. Nicht hepatotoxisch sind die Medikamente EMB und SM, die durch ein renal eliminiertes Fluorchinolon wie z.B. das Levofloxacin ergänzt werden können. In jedem Fall muß aber auch bei Leberinsuffizienz versucht werden, zumindest eines der Standardmedikamente INH oder RMP in die Therapie einzuführen, um eine suffiziente Therapie zu gewährleisten.

Schwangerschaft und Laktation

Der Eintritt einer Schwangerschaft unter antituberkulöser Therapie mit INH, RMP, PZA und EMB stellt keine klare Indikation zur Interruptio dar [6]. Streptomycin und andere Aminoglykoside sind jedoch potentiell toxisch für den Foetus, so daß in einem solchen Fall eine andere Beurteilung erfolgen kann. Die Behandlung einer Tuberkulose während einer Schwangerschaft sollte mit

INH, RMP und PZA erfolgen [6, 53, 54]. Der Einsatz von EMB ist möglich. Kontraindiziert sind hingegen Streptomycin (und andere Aminoglykoside) und das Reservemedikament Prothionamid. Während einer Therapie mit den Standardmedikamenten kann gestillt werden, da die mit der Milch vom Säugling aufgenommenen Substanzkonzentrationen zu gering sind, um unerwünschte Wirkungen zu erzeugen [6]. Streptomycin wird nach der Aufnahme durch die Muttermilch vom Kind nicht resorbiert und kann allenfalls einen Einfluß auf die kindliche Darmflora haben.

Notwendigkeit einer parenteralen Therapie

Die Standardmedikamente INH, RMP, EMB und Streptomycin können parenteral appliziert werden. INH, RMP und EMB können zusammen in 500 ml 5% Glucoselösung in ein bis zwei Stunden infundiert werden, wobei die aktuellen Informationen der Hersteller zu beachten sind. SM sollte intramuskulär injiziert werden. Die Gabe von INH, RMP, PZA und EMB ist auch über eine Magensonde möglich, wenn die Resorption gesichert erscheint.

Monitoring von unerwünschten Wirkungen und Therapiemonitoring

Eine gründliche Aufklärung der Patienten vor Beginn einer antituberkulösen Therapie über die wichtigsten und häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Basis jedes Therapiemonitorings. Die Patienten müssen genauestens über die Notwendigkeit informiert sein, im Fall einer unerwünschten Wirkung unverzüglich die Ärztin/den Arzt zu konsultieren [4–5, 29].

Vor Beginn der Standardtherapie sollte ein umfassendes Monitoring erfolgen. Hierzu gehört immer die Erfassung von Standardlaborparametern (Blutbild, Nierenwerte, Leberwerte, bei Verdacht oder Anamnese Hepatitisserologie HIV-Serologie). Bei EMB-Gabe muß eine augenärztliche Funktionsuntersuchung, bei SM-Gabe eine Funktionsuntersuchung durch einen HNO-Arzt erfolgen. Diese Untersuchungen sind bei dem Verdacht auf unerwünschte Wirkungen an den betreffenden Organen sofort und bei eingeschränkter Funktion vor Therapiebeginn unter Umständen engmaschig (alle zwei bis vier Wochen) zu wiederholen. Kontrollen der Laborparameter müssen bei prätherapeutischer Funktionsstörung eines Organes ebenfalls engmaschig (wöchentlich) erfolgen.

„Eine gründliche Aufklärung der Patienten vor Beginn einer antituberkulösen Therapie über die wichtigsten und häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Basis jedes Therapiemonitorings."

Kontrovers sind die Ansichten hinsichtlich der Überwachung der Leberfunktion, wenn die prätherapeutischen Leberfunktionswerte normal sind und keine hepatische Vorerkrankung vorliegt [4, 5, 29]. Viele internationale Empfehlungen raten in diesem Fall nur zu Kontrollen bei symptomatischen Patienten. Dieses Vorgehen ist jedoch kritisch zu hinterfragen, da sich die Risikopopulationen für Leberfunktionsstörungen und tuberkulöse Erkrankungen in beträchtlichem Maße überlappen. Finden sich bei routinemäßigen oder Symptom-orientierten Kontrollen erhöhte Leberwerte, so können Erhöhungen bis zum fünffachen der oberen Normwerte unter engmaschiger (wöchentlicher) Beobachtung toleriert werden, wenn die Patienten asymptomatisch bleiben. Ansonsten ist wie in den Abschnitten Leberinsuffizienz und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verfahren.

Therapieüberwachung

Die WHO empfiehlt die antituberkulöse Therapie ausschließlich als direkt überwachte Therapie durchzuführen, bei der die Einnahme der Medikamente über den gesamten Therapiezeitraum unter Aufsicht erfolgt (DOT: direct observed therapy) [6, 55–58]. In den USA wird empfohlen, DOT anzuwenden, wenn die Therapieadhärenz über den gesamten Therapiezeitraum in einer Population unter 90% liegt [59]. Dies setzt voraus, daß die Rate der erfolgreichen Therapien bekannt ist (nach den WHO-Definitionen gehören hierzu alle Therapien, bei denen eine mikrobiologische Bestätigung des Therapieerfolges (negative Kultur) am Therapieende vorliegt sowie alle Patienten, bei denen die komplette Therapie ausreichend dokumentiert ist) [60]. Dies gilt zur Zeit für Deutschland nur eingeschränkt. Daher muß auch hier die Empfehlung ausgesprochen werden, bei jedem Zweifel an der Therapieadhärenz der Patienten eine vollständig überwachte Therapie zu veranlassen. Für überwachte Therapien bieten sich insbesondere die intermittierenden Therapien an.

Therapie bei Resistenzen von *M. tuberculosis*

Definitionen

Durch Spontanmutationen entstandene Resistenzen werden natürliche Resistenzen genannt. Bei regelrechter Kombinationstherapie spielt diese Resistenzform kaum eine Rolle. Unter dem Begriff primäre Resistenz versteht man die Infektion mit resistenten Stämmen, die bei einer hohen Prävalenz von ansteckenden Formen resistenter Tuberkulosen eine Rolle spielt und in Deutschland eher selten ist. Die klinisch wichtigste und bei weitem häufigste Form der Resistenz ist die erworbene Resistenz, die sich in erkrankten Patienten durch die Selektion einer spontanen Resistenz auf dem Boden einer insuffizienten Therapie entwickeln kann. Erworbene Resistenzformen kommen daher definitionsgemäß nur bei Patienten vor, die eine (mindestens vierwöchige) antituberkulöse Behandlung in der Vorgeschichte aufweisen [61, 62]. Im Definitionskatalog der Weltgesundheitsorganisation findet sich auch noch der Begriff der initialen Resistenz, worunter resistente Stämme bei Patienten verstanden werden, deren antituberkulöse Vorbehandlung nicht sicher festgestellt werden kann [58].

Hinsichtlich des Ausmaßes der Medikamentenresistenz von *M. tuberculo-*

Tabelle 10
Therapiemöglichkeiten bei Resistenzen (mod.nach [63])

Resistenz gegen	Substanzen	Dauer
H	R,Z,E,S	9–12 Monate
R	H,Z,E,S	12–18 Monate
E	H,R,Z	6 Monate
S	H,R,Z	6 Monate
Z	H,R,E	9 Monate
H+S	R,Z,E, Amikacin	12 Monate
H+R+/-S	Z,E, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon	18–24 Monate
H+R+E+/-S	Z, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate
H+R+Z+/-S	E, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate
H+R+Z+E+/-S	PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate

sis sind drei weitere Definitionen für das Management der Patienten von Bedeutung [58]. Neben der Einfachresistenz (single drug resistance: SDR) gegenüber einem der fünf Standardmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin) unterscheidet man die sogenannte Mehrfach- oder Polyresistenz (Resistenz gegen mindestens zwei der Standardpräparate) und die klinisch besonders bedeutsame Multiresistenz (multi drug resistance: MDR) gegen Isoniazid und Rifampicin ± weiteren Standardmedikamenten.

Vermutete Einfachresistenz

Eine komplette Darstellung der Therapierichtlinien bei resistenten Tuberkulosen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Im folgenden sollen daher nur Empfehlungen für klinisch häufiger vorkommende Situationen gegeben werden (Tabellen 10 und 11) [6, 58, 63]. Wird gegen ein Erstrangmedikament wegen der wichtigsten Risikofaktoren (antituberkulöse Vorbehandlung oder Herkunft aus Ländern mit hoher Prävalenz resistenter *M. tuberculosis*-Stämme) Resistenz vermutet, so sollte die Chemotherapie immer mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin begonnen werden. Möglich ist zur Verminderung der EMB- und SM-bedingten Nebenwirkungen auch eine alternierende Gabe dieser beiden Substanzen im täglichen Wechsel. Nach acht Wochen ist spätestens eine Modifizierung entsprechend der Resistenzlage möglich.

Bekannte Resistenzformen (Tabellen 5, 10 und 11)

Streptomycin- oder Ethambutol-Resistenz

Bei Streptomycin- oder Ethambutol-Resistenz wird die Behandlung über insgesamt sechs Monate mit Isoniazid plus Rifampicin fortgesetzt, wenn initial über acht Wochen IHN, RMP und PZA gegeben wurden.

Pyrazinamid-Resistenz

Liegt eine Pyrazinamid-Resistenz vor (immer bei *M. bovis*, selten als isolierte Resistenz) und enthielt die initiale Therapie INH, RMP und EMB oder SM, so sind die Medikamente INH und RMP über mindestens neun Monate und das dritte Medikament über insgesamt drei Monate zu geben.

Isoniazid-Resistenz

Bei nachgewiesener Isoniazid-Resistenz werden Rifampicin plus Ethambutol über neun bis zwölf Monate verabreicht, wenn initial mindestens acht Wochen zusätzlich PZA eingesetzt wurde.

Rifampicin-Resistenz

Bei RMP-Resistenz (sehr selten als isolierte Resistenz, meist Indikator für eine Multiresistenz) ist sehr wahrscheinlich eine Gesamttherapiedauer von zwölf bis 16 Monaten notwendig, auch wenn in den ersten zwölf Wochen INH, PZA und EMB gegeben wurden. Die Fortsetzung nach zwölf Wochen erfolgt mit INH und EMB.

Mehrfachresistenz

Komplizierter ist die Situation im Fall einer Mehrfachresistenz. Die häufigste Mehrfachresistenz betrifft INH und SM. Die Therapie wird wie bei INH-Monoresistenz durchgeführt. Andere Mehrfachresistenzen ohne Einbeziehung von RMP sind eher selten.

Tabelle 11
Therapiemöglichkeiten bei Resistenzen (mod. nach [58])
A. Bei Verdacht auf multiple Resistenzen (Therapieversagen trotz DOTS und Standard therapie): drei Monate Aminoglycosid, PTH, Z, Fluorchinolon + 18 Monate PTH, Fluorchinolon
B. Therapieoptionen bei bekannten Resistenzen

Resistenz	Initialtherapie (Monate)	Stabilisierungstherapie (Monate)
H+S	3 R,Z,E	6 R,E
H+E+S	2 R,Z, Amikacin, PTH + 1 R,Z, PTH	6 R, PTH
H+R+S	3–6 Z,E, PTH, Amikacin, Fluorchinolon	18 E, PTH, Fluorchinolon
H+R+E+S	3–6 Z, PTH, Amikacin, Fluorchinolon, Terizidon	18 PTH, Fluorchinolon, Terizidon
H+R+Z+E+S	3–6 PTH, Amikacin, Fluorchinolon, Terizidon, PAS	18 PTH, Fluorchinolon, Terizidon

Multiresistenz

Bei Multiresistenz (Resistenz gegen INH und RMP) gehört die Behandlung ausschließlich in die Hand von erfahrenen Spezialistinnen/Spezialisten. Zum Einsatz kommen die selten angewandten und deutlich toxischeren Zweitrangmedikamente [58, 63]. Darüber hinaus ist eine optimale Überwachung der Therapie notwendig, um weiterer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Behandlungsdauer verlängert sich beträchtlich und beträgt zwei Jahre oder länger.

„Bei Multiresistenz (Resistenz gegen INH und RMP) gehört die Behandlung ausschließlich in die Hand von erfahrenen Spezialistinnen/Spezialisten."

Liegen neben der INH- und RMP-Resistenz noch weitere Resistenzen gegenüber Erstrangmitteln wie dem PZA, dem SM oder dem EMB vor, so müssen neben den medikamentösen Therapieansätzen nicht selten auch chirurgische Resektionsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden, wenn sich hierfür klare Indikationen ergeben (einseitiger resektabler Befund, nachweislich vorhandene medikamentöse Therapieoptionen). Die Tabellen 10 und 11 vermitteln für einen Teil der vorkommenden Resistenzsituationen Behandlungsoptionen, können jedoch keinesfalls die Erfahrung in der Therapie multiresistenter Tuberkulosen ersetzen.

Literatur

1. Acocella G, Nonis A, Perna G, Patane E, Gildroni-Grassi G, Grassi C (1988) **Comparative bioavailability of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. II. Two-month, daily administration study.** Am Rev Respir Dis 138: 886–890
2. Singapore Tuberculosis Service British Medical Research Council (1991) **Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 143: 707–712
3. Teo SK (1999) **Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in the intial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow- up report.** Int J Tuberc Lung Dis 3: 126–132
4. Joint Committee of the British Thoracic Society (1998) **Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998.** Thorax 53: 536–548
5. American Thoracic Society (1994) **Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children.** Am J Respir Crit Care Med 149: 1359–1374
6. Global Tuberculosis Programme (1997) **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 2nd ed.** World Health Organization, Geneva
7. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB (1995) **Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance.** Ann Intern Med 122: 951–954
8. Heifets LB (1994) **Antimycobacterial drugs.** Semin Respir Infect 9: 84–103
9. Mitchison DA (1985) **The action of antituberculosis drugs during short-course chemotherapy.** Tubercle 66: 219–225
10. Mitchison DA (1980) **Basic mechanisms of chemotherapy.** Chest 76S: 771–781
11. Cole ST, Telenti A (1995) **Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis.** Eur Respir J [Suppl 20]: 701s–713s
12. McClatchy JH (1986) **Antimycobacterial drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing and assays of activity in bacteriologic fluids**. In: Lorian VE (ed) Antibiotics in laboratory medicine. Williams and Wilkens, Baltimore, pp 161–227
13. Mitchison DA (1998) **How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis 2: 10–15
14. Musser JM (1995) **Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights.** Clin Microbiol Rev 8: 496–514
15. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA (1980) **The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 121: 939–941
16. Sirgel FA, Botha FJJ, Parkin DP, Van De Wal BW, Donald PR, Clark PK, Mitchinson DA (1993) **The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmonary tuberculosis measured by sputum viable counts: a new method of drug assessment.** J Antimicrob Chemother 32: 867–875
17. Bartmann K, Radenbach KL, Zierski M (1985) **Wandlungen in den Auffassungen und der Durchführung der antituberkulösen Chemotherapie.** Prax Klein Pneumol 39: 397–420
18. Bartmann K (1988) **Antituberculosis drugs.** Springer, Berlin Heidelberg New York
19. British Thoracic Society (1981) **A controlled trial of 6-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during treatment.** Br J Dis Chest 75: 141–153
20. British Thoracic Society (1984) **A controlled trial of 6-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 month after the end of chemotherapy and beyond.** Br J Dis Chest 78: 330–336
21. Singapore Tuberculosis Service British Medical Research Council (1981) **Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 month.** Tubercle 62: 95–102
22. East and Central African and British Medical Research Council (1983) **Clinical controlled trial of four short-course regimens of chemotherapy (three six-month, and one eight month) for pulmonary tuberculosis.** Tubercle 64: 153–166
23. Snider DE, Graczyk J, Bek E, Rogowski J (1984) **Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin.** Am Rev Respir Dis 130: 1091–1094
24. Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council (1985) **Clinical trail of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 132: 374–388
25. Mitchison DA, Nunn AJ (1986) **Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 133: 423–430
26. Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council (1988) **Five-year follow-up of a clinical trail of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 137: 1147–1150
27. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1997) **23. Informationsbericht.** pmi Verlag, Berlin
28. Migliori G, Raviglione MC, Schaberg T, et al. (1999) **Tuberculosis management in Europe.** Eur Respir J (in press)
29. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1995) **Richtlinien zur Chemotherapie der Tuberkulose.** Pneumologie 49: 217–225
30. Ferrer J (1997) **Pleural tuberculosis.** Eur Respir J 10: 942–947
31. British Thoracic Society Research Committee (1992) **Six month versus nine month chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results.** Respir Med 86: 15–19
32. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et al. (1993) **Six month versus nine month chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results.** Respir Med 87: 621–623
33. American Thoracic Society (1990) **Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria.** Am Rev Respir Dis 142: 940–953

34. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine (1993) **Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in ambulatory treatment of spinal tuberculosis.** J Bone Joint Surg 75: 240–248
35. Dutt AK, Moers D, Stead WW (1986) **Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis.** Ann Intern Med 107: 7–12
36. Humphries M (1992) **The management of tuberculous meningitis.** Thorax 47: 577–581
37. Pantel AM, McKeon J (1995) **Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs.** Drug Safety 12: 1–25
38. Van den Brande P, Van Steenbergen W, Vervoort G, Demedts M (1995) **Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis.** Am J Respir Crit Care Med 152: 1705–1708
39. Ormerod LP, Skinner C, Wales JM (1996) **Hepatotoxicity of antituberculosis drugs.** Thorax 51: 111–113
40. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM (1991) **Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin.** Chest 99: 465–471
41. Schaberg T, Rebhan K, Lode H (1996) **Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis.** Eur Respir J 9: 2026–2030
42. Grange GM, Winstanley PA, Davies PDO (1994) **Clinically significant drug interaction with antituberculosis drugs.** Drug Safety 11: 242–251
43. Edwards OM, Courtney-Evans RJ, Galley JM, et al. (1974) **Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy.** Lancet II 548-551
44. Centers for Disease Control (1998) **Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.** MMWR 47 (RR-20): 1–58
45. Havlir DV, Barnes PF (1999) **Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.** N Engl J Med 340: 367–373
46. Centers for Disease Control (1996) **Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45: 921–925
47. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC (1991) **Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.** N Engl J Med 324: 289–294
48. Narita M, Askin D, Hollender ES, Pitchenik AE (1998) **Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS.** Am J Respir Crit Care Med 157: 161
49. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW (1993) **The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City.** N Engl J Med 328: 521–526
50. Ormerod LP (1997) **Chemotherapy of tuberculosis.** In: Wilson R (ed) Tuberculosis. Eur Respir Monograph: European Respiratory Society 4: 273–297
51. Winstanley PA (1998) **Clinical pharmacology of antituberculosis drugs.** In: Davies PDO (ed) Clinical Tuberculosis. Chapman & Hall, London, pp 225–242
52. Anonymous (1980) **Tuberculosis in patients having dialysis.** Br Med J 1: 349
53. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA (1980) **Treatment of tuberculosis during pregnancy.** Am Rev Repir Dis 122: 65–79
54. Davidson PT (1995) **Managing tuberculosis during pregnancy.** Lancet 346: 199–200
55. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. (1994) **The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis.** N Engl J Med 330: 1179–1184
56. China Tuberculosis Control Collaboration (1996) **Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis.** Lancet 347: 358–362
57. Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, et al. (1996) **Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis.** Am J Respir Crit Care Med 154: 1013–1019
58. Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. (1997) **Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis.** World Health Organization, Geneva
59. Centers for Disease Control (1993) **Initial therapy for tuberculosis in the area of multi-drug-resistance.** MMWR 42: 1–8
60. World Health Organization (1994) **Tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control.** World Health Organization, Geneva
61. Pablos-Mendez A, Laszlo A, Bustreo F, et al. (1997) **Anti-tuberculosis drug resistance in the world.** WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva
62. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL (1998) **Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997.** N Engl J Med 338: 1641
63. Iseman MD (1993) **Treatment of multidrug-resistant tuberculosis.** N Engl J Med 329: 784–791

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 706–712 © Springer-Verlag 1999

J. Hess · St. H. E. Kaufmann · Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin

Fortschritte in der Impfstoffentwicklung gegen Tuberkulose

Zusammenfassung

Die effektive Kontrolle der Tuberkulose, die noch immer zu den weltweit bedeutendsten Infektionskrankheiten zählt, wird am ehesten durch eine Kombination aus Chemotherapie und Impfung erreicht. Mit BCG steht zwar ein Impfstoff zur Verfügung, der jedoch den Ausbruch der Lungentuberkulose bei Erwachsenen als häufigste Erkrankungsform nicht verhindern kann. Die Entwicklung eines neuen Impfstoffs gegen Tuberkulose ist daher vorrangiges Ziel. Da die Infektabwehr von unterschiedlichen T-Zellpopulationen getragen wird, muß angestrebt werden, die für den Schutz optimale Kombination zu stimulieren. Ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Erreger bereits infiziert, so daß möglicherweise zwei Impfstoffe benötigt werden: einer zur Bekämpfung der bereits etablierten Infektion (Infektionstherapie) und ein anderer zur raschen Erregerabwehr nach Erstkontakt (Infektionsprävention). Derzeit werden unterschiedliche Impfstoffkandidaten entwickelt, deren Erfolgschancen noch schwer abzuschätzen sind.

Schlüsselwörter

Tuberkulose • Impfung • BCG

Bis in unsere heutige Zeit ist die „alte" Infektionskrankheit Tuberkulose (TB) noch eine der häufigsten Todesursachen, die 1998 ca. zwei Millionen Opfer forderte [1]. Die kontinentale Verteilung der weltweit registrierten TB-Fälle sah 1996 folgendermaßen aus: Europa 8%, Südostasien 34% und Afrika 18%. Die Entwicklungsländer tragen somit die Hauptlast der TB-Pandemie [1]. Aus epidemiologischer Sicht kommt erschwerend hinzu, daß Länder mit hoher HIV-Inzidenz am meisten von TB-Neuerkrankungen betroffen sind. Das Risiko, an TB zu erkranken, ist bei HIV-Infizierten 80mal und bei AIDS-Erkrankten 170mal höher als bei nicht HIV-Infizierten. Die Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* führt beim Menschen zu einem der folgenden Erscheinungsbilder:

- akute Erkrankung direkt nach Infektion (Primär-TB)
- aktive Krankheit viele Jahre nach erfolgter Infektion (Reaktivierungs-TB) oder
- Etablierung einer chronisch latenten Infektion ohne Krankheitsausbruch.

Ein Drittel der Weltbevölkerung (1,7 Milliarden Menschen) ist latent mit *M. tuberculosis* infiziert, von denen weniger als 5% während ihres Lebens eine aktive TB entwickeln. Selbst in Deutschland sind ca. 15.000 Menschen an TB erkrankt.

Es besteht Übereinstimmung darüber, daß TB durch chemotherapeutische Intervention nicht von der Erde verschwinden wird, obwohl die Chemotherapie eine effektive Maßnahme zur Behandlung des TB-Patienten darstellt. Neuere epidemiologische Erhebungen der WHO zeigen jedoch, daß das Arsenal der Tuberkulotika im Kampf gegen die TB zunehmend enger wird. In vielen Ländern steigen die TB-Fälle, die durch multiresistente (MDR „multiple drug resistant") *M. tuberculosis*-Stämme verursacht werden, dramatisch an [1, 2]. Epidemiologische Studien der WHO zur Resistenzentwicklung belegen, daß MDR-TB in allen fünf Kontinenten vorkommen, wobei in einem Drittel der Länder über 2% der Neuerkrankungen auf MDR-Stämme zurückzuführen sind. Besonders dramatisch ist die Situation in Lettland mit 30%, Indien mit 13% und Dominikanische Republik mit 10% MDR-TB-Fällen [1]. Diese besorgniserregenden Daten erfordern, die Vakzineforschung gegen TB massiv voranzutreiben, da die Entwicklung neuer antimykobakteriell wirksamer Substanzen wohl kaum mit der Resistenzentwicklung von *M. tuberculosis* Schritt halten kann.

Dr. Jürgen Hess
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie,
Abteilung für Immunologie, Monbijoustraße 2,
D-10117 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 706–712 © Springer-Verlag 1999

J. Hess · St. H. E. Kaufmann

Progress in vaccine development against tuberculosis

Summary

Tuberculosis is, on a global level, still one of the most important infectious diseases. Effective control of tuberculosis could probably be achieved by a combination of chemotherapy and vaccination. Although a vaccine (BCG) is available, it cannot prevent the development of tuberculosis of the lungs in adults as the most frequent disease manifestation. The development of a new vaccine against tuberculosis therefore remains a primary goal. Because the immune defense against *M. tuberculosis* depends on different T-cell subpopulations, the optimal combination has to be stimulated to achieve protection. Because one third of the world population is already infected with *M. tubercolosis*, possibly two vaccines are needed: one therapeutic vaccine to fight an already established infection and a preventive vaccine. Currently different vaccine candidates are under development. It is still to early to predict, which may be successful.

Key words

Tuberculosis • Vaccine • BCG

Immunologische Voraussetzungen zur Entwicklung einer effektiven TB-Vakzine

M. tuberculosis gehört zur Gruppe der intrazellulären Bakterien, die sich innerhalb phagosomaler Vakuolen in ruhenden Makrophagen vermehren. Der Erreger hemmt die Phagosomenreifung und lebt daher in einem Kompartiment, das durch die geringe Anzahl lysosomaler Marker, u.a. Kathepsin D und Lysosomen-assoziertes Membranprotein (LAMP-1), und durch einen relativ neutralen pH-Wert gekennzeichnet ist [3]. Die eigentliche Funktion dieser normalerweise angesäuerten Phagolysosomen liegt in der Abtötung eingedrungener Mikroorganismen, die mit der anschließenden Aufarbeitung antigener Strukturen verbunden ist. *M. tuberculosis* hat durch die Arretierung der Phagosomenreifung eine wirksame Verteidungsstrategie entwickelt, die nicht nur ein intrazelluläres Überleben ermöglicht, sondern gleichzeitig auch die Präsentation eigener Antigene zur immunologischen Erkennung beeinträchtigt [4]. Aufgrund von Reifungsdefekten zeigen *M. tuberculosi*-infizierte Makrophagen eine geringe Oberflächenexpression von Haupthistokompatibilitäts-Komplex („major histocompatibility complex", MHC) Klasse-II-Molekülen und werden daher schlecht von antigenspezifischen CD4 T-Zellen erkannt [5, 6].

„Eine zentrale Rolle bei der immunologischen Kontrolle der TB spielen CD4 T-Lymphozyten von Th1-Typ, die als Leitzytokin IFN-γ produzieren."

Die zentrale Rolle der CD4-T-Zelle bei der Kontrolle der TB steht aber außer Frage. Die protektiven CD4 T-Lymphozyten sind vom Th1-Typ, d.h. sie produzieren inflammatorische Botenstoffe mit Interferon-γ (IFN-γ) als Leitzytokin und begünstigen somit eine zelluläre Immunantwort [7]. Die wichtigste Funktion von IFN-γ stellt dabei die Aktivierung antimykobakterieller Funktionen in Makrophagen dar.

In den letzten zehn Jahren wurde durch eine Vielzahl von Forschungsarbeiten deutlich, daß CD4 T-Zellen nicht die einzigen Lymphozyten des Immunsystems sind, die zur TB-Kontrolle beitragen. Studien in experimentellen Tiermodellen und beim Menschen zeigen neben der Aktivierung von CD4 (Th1-Helferzellen oder zytotoxischen T-Lymphozyten (ZTL)) [8, 9], auch die Stimulierung von CD8 T-Zellen [10]. Normalerweise werden Antigene, die CD8 T-Zel-

Tabelle 1
Am Schutz gegen TB beteiligte T-Zellpopulationen

T-Zellpopulation	Antigen/Präsentations-Molekül	Kommentar
Konventionelle T-Zellen		
CD4 T-Zellen	Peptid/MHC II	Wichtige Rolle unbestritten, Erkennung von Antigenen aus Phagosom
CD8 T-Zellen	Peptid/MHC I	Wichtige Rolle wahrscheinlich, Erkennung von Antigenen aus dem Zytoplasma
Unkonventionelle T-Zellen		
γδ T-Zellen	Freier Phospholigand	Beteiligung möglich, Erkennung von Antigenen ohne bekannte Präsentationsstruktur
CD1 restringierte T-Zellen	Glykolipid/CD1	Beteiligung möglich, Erkennung von Antigenen aus Phagosom oder Zytoplasma

len zur Erkennung angeboten werden, im Zytoplasma der antigenpräsentierenden Zelle (APZ) über den zytoplasmatischen MHC-Klasse-I-Weg prozessiert [11]. Mittlerweile ist aber bekannt, daß Antigene endosomal lokalisierter Mikroorganismen über „alternative" MHC-Klasse-I-Präsentationswege prozessiert werden, und so CD8 T-Zellen aktivieren können [12]. Dies dürfte auch für *M. tuberculosis* zutreffen. Neben konventionellen T-Zellen, die antigene Peptide im Kontext von MHC Molekülen erkennen [8, 9, 13, 14], könnten auch „unkonventionelle" T-Zellen am Schutz gegen TB beteiligt sein (Tabelle 1). Hierzu zählen:

- eine T-Zellpopulation, die Glykolipide über CD1-Moleküle erkennt [15] und
- γδ T-Zellen, die phosphorylierte Liganden erkennen [16].

CD1-Moleküle ähneln zwar in einigen Aspekten den MHC-I-Polypeptiden, sie werden aber von Genen außerhalb der MHC-Region kodiert und sind nicht polymorph. CD1-Moleküle binden mykobakterielle Glykolipide, welche dann von T-Lymphozyten erkannt werden [17]. Die γδ T-Lymphozyten erkennen unabhängig von bekannten Präsentationsstrukturen niedermolekulare mykobakterielle Liganden, die alle Phosphat enthalten und nicht zur Proteinklasse gehören [16]. Die konventionellen CD8 T-Zellen, die CD1-restringierten T-Zellen und die γδ T-Zellen produzieren IFN-γ und sind zytotoxisch. Die Toxizität ist nicht auf infizierte Wirtszellen beschränkt, sondern zerstört auch Mykobakterien direkt [18].

Das Versagen der BCG-Vakzine und mögliche Implikationen für die weitere Impfstoffentwicklung

Der TB-Impfstoff BCG wurde bereits 1908 durch Attenuierung von *Mycobacterium bovis*, dem Erreger der Rinder-TB, etabliert [19]. Seit 1948 wurden mehr als drei Milliarden Menschen mit BCG geimpft. Obwohl BCG auch heute noch die am weitesten verbreitete Vakzine ist, wird ihr Wert kontrovers diskutiert. Genereller Konsens besteht zur schützenden Wirkung von BCG gegen ernste Formen einer systemisch verlaufenden *M. tuberculosis*-Infektion bei Kleinkindern, besonders gegen tuberkulöse Meningitiden [20].

Bei Erwachsenen ruft BCG jedoch lediglich geringen oder gar keinen Impfschutz gegen die am häufigsten vorkommende Reaktivierungs-TB hervor [20]. In unterschiedlichen kontrollierten Feldstudien lag die protektive Wirkung von BCG zwischen vollständig unwirksam und 80% Schutz [21]. Verschiedene Gründe können hierfür verantwortlich gemacht werden:

- genetische Variabilität und unterschiedliches Alter der Impflinge
- immunologische Kreuzreaktivität zwischen BCG und unterschiedlichen Umweltmykobakterien in verschiedenen Ländern der Welt
- Vorliegen einer latenten *M. tuberculosis*-Infektion
- fehlende Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Vakzinierungsstudien aufgrund unterschiedlicher BCG-Stämme.

Genetische Unterschiede zwischen BCG und *M. tuberculosis* bieten mehrere Erklärungsmöglichkeiten für die unbefriedigende Effizienz von BCG. Am plausibelsten erscheint die Annahme, daß BCG durch die Attenuierung immunogene Antigene verloren hat, die für eine protektive Immunabwehr gegen TB essentiell sind. Der Nachweis deletierter Bereiche im BCG-Genom, die in allen klinischen *M. tuberculosis*-Isolaten und im Laborstamm H37Rv vorkommen, unterstützen diese Hypothese [22, 23]. In einer vergleichenden Genomanalyse zwischen *M. tuberculosis* H37Rv und zahlreichen BCG-Stämmen wurde kürzlich gezeigt, daß 129 ORF („open reading frames") aus 16 Genombereichen bei fast allen BCG-Stämmen fehlen [23]. Neben diesen strukturellen Defiziten im BCG-Genom sind auch unterschiedliche Kontrollmechanismen der Genexpression während der Infektion und der intrazellulären Persistenz denkbar. Deutlich werden diese Defizite von BCG auf der Ebene der Genregulation durch den überproportionalen Anteil deletierter ORF, die für transkriptionelle Regulatoren bei *M. tuberculosis* H37Rv kodieren [23].

> *„Vom immunologischen Standpunkt aus betrachtet besteht eine Hauptschwäche von BCG in der ungenügenden Induktion von CD8 T-Zellen."*

Der Infektionsverlauf in CD8 T-zelldefizienten Mäusen zeigt, daß CD4 T-Zellen zur Kontrolle der BCG-Lebendvakzine ausreichen, während zur Kontrolle von *M. tuberculosis* CD4 und CD8 T-Zellen benötigt werden [24, 25]. Folglich werden durch BCG CD8 T-Zellen nicht in dem Maße induziert, wie sie zum Schutz gegen *M. tuberculosis* benötigt werden. Die Induktion einer balancierten Immunantwort aus protektiven CD4 und CD8 T-Lymphozyten kann vom BCG Impfstoff deshalb nicht geleistet werden. Dagegen ist wahrscheinlich, daß BCG γδ- und CD1-kontrollierte T-Zellen in ausreichendem Maß stimuliert [25].

Die Suche nach protektiven Zielantigenen von *M. tuberculosis*

Die vollständig verfügbare Genomsequenz des Laborstamms *M. tuberculosis* H37Rv stellt einen wesentlichen Durchbruch bei der Entwicklung neuer TB-Impfstoffe dar [26]. Die vergleichende Genomanalyse von BCG und *M. tuberculosis* H37Rv erleichtert die Suche nach potentiell protektiven Antigenen [22, 23]. Basierend auf diesen Kenntnissen werden derzeit verschiedene Strategien zur Identifizierung von BCG- und *M. tuberculosis*-spezifischen Antigenen mit unterschiedlicher Genregulation verfolgt.

In der ersten Phase werden von *M. tuberculosis* differentiell exprimierte Proteine zum einen über subtraktive Analyse der Proteome von *M. tuberculosis* und BCG durch hochauflösende 2D-Gelelektrophorese gesucht und über anschließende Massenspektrometrie identifiziert [27]. Alternativ werden über einen molekulargenetischen Ansatz durch RT-PCR DNA-Amplifikation von in situ isolierter mykobakterieller RNA

(*M. tuberculosis* und BCG) differentiell exprimierte Gene von *M. tuberculosis* subtraktiv detektiert [28]. Zusätzlich werden Genprodukte von mutmaßlichen Virulenzfaktoren aus dem Genom von *M. tuberculosis* ausgewählt.

In der zweiten Phase dieser Strategie werden ausgewählte Antigene mittels DNA-Vakzinierung auf die Induktion einer Schutzwirkung im TB-Tiermodell getestet. Die Immunisierung mit eukaryontischen Expressionsplasmiden, die für mykobakterielle Proteine kodieren, kann als immunologisches „Screening"-Verfahren für protektive Antigene eingesetzt werden [29–33]. Zudem stellt die DNA-Vakzinierung die effizienteste Methode dar, um ein weitreichendes T-Zellrepertoire – bestehend aus CD4 und CD8 T-Lymphozyten – für eine protektive Immunantwort gegen TB zu induzieren [34]. DNA-Immunisierungen gegen TB wurden in der Maus bereits erfolgreich durchgeführt. Das nicht-sezernierte Hitzeschockprotein Hsp 65 von *M. tuberculosis*, das sezernierte Protein Ag85A und das membranassoziierte Lipoprotein PstS3 konnten einen gewissen Schutz induzieren [31–33]. Diese DNA-Vakzinen waren bislang aber nicht in der Lage, einen besseren Schutz als BCG hervorzurufen [29–33]. Anzumerken bleibt, daß DNA-Immunisierung mit Genen für den Proteinanteil von Lipo- oder Glykoproteinen niemals eine Immunantwort hervorrufen kann, die der natürlichen Immunität gegen *M. tuberculosis* vergleichbar wäre. Posttranslationale Modifikationen von Antigenen können einen deutlich immunstimulatorischen Effekt auf die Immunabwehr haben. Ein erfolgversprechendes Konzept stellt die DNA-Vakzinierung mit einer kompletten eukaryontischen Expressionsbank zur Identifizierung protektiver Antigene dar. Am Beispiel der *Mycoplasma*-Infektion der Maus wurde diese Strategie („Vaccinomics") bereits erfolgreich getestet [35].

In dieser Phase der Impfstoffentwicklung wird es notwendig, die Stimulation des menschlichen Immunsystems durch die ausgewählten Antigene zu analysieren. Unterschiedliche T-Zellstimulationen durch rekombinant hergestellte Antigene bei Tuberkulin-positiven, Tuberkulin-negativen gesunden Probanden bzw. TB-Patienten sollten zusätzlichen Aufschluß über die Immunogenität der Antigene in Populationen mit unterschiedlichen HLA-Phänotypen geben. In einer weiteren vorklinischen Phase wird die schützende Wirkung identifizierter *M. tuberculosis*-spezifischer Antigene im Meerschweinchenmodell der pulmonalen TB getestet [29, 36]. Ein vielversprechendes Tiermodell, das die TB-Erkrankung beim Menschen wohl am besten widerspiegelt, stellt ein nicht-humanes Primaten-TB-Modell des philippinischen Cynomolgus-Affen *Macaca fasicularis* dar [37]. Es dürfte damit der letzte Kontrollpunkt für einen potentiellen Impfstoff vor Studien am Menschen darstellen. Aufgrund des hohen Aufwands sollten diese Studien von internationalen Organisationen, bevorzugt unter Federführung der WHO, koordiniert werden.

Impfstoffkandidaten

Impfstoffkandidaten gegen Tuberkulose können grob in zwei Gruppen aufgeteilt werden: Spaltvakzinen („subunit vaccine") und Lebendvakzinen (Tabelle 2) [25]. Spaltvakzinen bestehen im Prinzip aus Antigen und Adjuvans. Da reine Antigene eine ungenügende Immunogenität besitzen, müssen sie gemeinsam mit einem Adjuvans verabreicht werden, welches die Aufgabe hat, die Immunantwort zu verstärken. Die Verwendung von definierten Antigenen in Kombination mit Adjuvans verringert die potentiellen Risiken von Nebenwirkungen, die bei

Tabelle 2
Strategien der Impfstoffentwicklung gegen Tuberkulose

Vakzine Kandidaten	Kommentar	Referenzen
Spaltvakzine		
Protein + Adjuvans	Primär CD4 T-Zellen	Horwitz et al. [36], Baldwin et al. [29]
Protein an Mikrosphären adsorbiert	Primär CD4 T-Zellen	Venkataprasad et al. [38]
DNA Vakzine	CD4 und CD8 T-Zellen	Kamath et al. [30], Tascon et al. [31], Huygen et al. [32], Tanghe et al. [33]
Lebende Vakzine		
Homologe Vakzine		
Attenuierte *M. tuberculosis*-Stämme	CD4 und CD8 T-Zellen	Pelicic et al. [40], Berthet et al. [41], Yuan et al. [42]
Heterologe Vakzine		
Auxotrophe BCG-Stämme	Primär CD4 T-Zellen	Guleria et al. [43]
Zytokine exprimierende BCG	Primär CD4 T-Zellen	Murray et al. [44]
Listeriolysin exprimierende BCG	CD4 und CD8 T-Zellen	Hess et al. [45]
Andere Träger	Vaccinaviren und *S. typhimurium* als Träger zur Aktivierung von CD4 und CD8 T-Zellen	Zhu et al. [46], Hess und Kaufmann [47]

Lebendvakzinen niemals völlig ausgeschlossen werden können. Inwieweit solche Spaltvakzinen aber ein langanhaltendes immunologisches Gedächtnis induzieren, hängt in erster Linie vom Adjuvans ab und muß in jedem Einzelfall geprüft werden. Gegebenenfalls müssen bei Spaltvakzinen mehrfache Injektionen (sog. „Booster"-Injektionen) in Kauf genommen werden, um protektive Immunität gegen den Krankheitserreger hervorzurufen.

Adjuvansformulierungen, wie z.B. biologisch-abbaubare Mikrosphären, wurden im experimentellen TB-Modell der Maus getestet. Ein 38 kDa-Lipoprotein von *M. tuberculosis* konnte hierbei eine T-zellvermittelte Immunantwort induzieren [38]. Im Meerschweinchen konnte das Protein Ag85A in Kombination mit MPL-Adjuvans (nicht-toxisches Lipid A-Derivat von *Salmonella minnesota*) einen gewissen Schutz gegenüber einer Aerosolinfektion mit *M. tuberculosis* induzieren [29].

Im weiteren Sinne können zu den Spaltvakzinen auch die nackten DNA-Impfstoffe gezählt werden, obwohl hier statt des Proteins das kodierende Gen verabreicht wird. Die Immunogenität von nackten DNA-Impfstoffen kann durch geeignete Maßnahmen verstärkt werden [39]. Hierzu zählen die Integration von immunmodulatorischen Oligodeoxydinukleotiden mit sogenannten CpG-Motiven oder von Genen, die immunmodulatorische Faktoren, wie z.B. Zytokine kodieren. Auch die Expressionsform des Antigens kann durch entsprechende genetische Manipulation variiert werden. Während im Zytoplasma exprimierte Antigene primär über den MHC-Klasse-I-Weg prozessiert werden und dadurch bevorzugt CD8 T-Lymphozyten stimulieren, können sezernierte Antigene B-Lymphozyten und, nach Endozytose und Prozessierung über den MHC-Klasse-II-Weg, CD4 T-Zellen aktivieren.

Die Fähigkeit rekombinanter heterologer Lebendimpfstoffe bzw. homologer lebender Vakzine, eine potente zellvermittelte Immunantwort auszulösen, steht außer Frage. Wird jedoch ein Proteinantigen mit bisher unbekannter Virulenzfunktion für die Konstruktion eines rekombinanten Antigenträgerstammes verwendet, könnte dieser neue Stamm im Wirtsorganismus eine Krankheit hervorrufen. Umgekehrt könnte die Inaktivierung von Genen, die für Impfantigene kodieren, die Immunogenität des attenuierten Vakzinestamms verringern. Mögliche Einflüsse von Antigenen auf den virulenten oder protektiven Charakter einer Lebendvakzine sollten bei der Impfstoffentwicklung gegen TB nicht unterschätzt werden.

„Die Konstruktion eines verbesserten Lebendimpfstoffes könnte durch die Entwicklung von gentechnologischen Methoden erleichtert werden, die eine gezielte oder zufällige Abschwächung mykobakterieller Virulenz erlauben."

In den letzten Jahren wurde gentechnologische Methoden entwickelt, die eine homologe Rekombination und Transposon-Mutagenese bei *M. tuberculosis* erlauben und somit eine gezielte oder zufällige Abschwächung der mykobakteriellen Virulenz herbeiführen. *M. tuberculosis*-Mutanten mit definierten Gendefekten können entweder aufgrund (i) von Auxotrophien – z.B. durch *purC*-Gen-Inaktivierung – oder (ii) von Virulenzverlust – z.B. durch *erp*- oder *acr*- Deletion – im Wirtsorganismus nicht mehr überleben [40–42]. *Erp* stellt ein sezerniertes repetitives Protein von *M. tuberculosis* dar [41]. *Acr* dagegen ist ein zytoplasmatisches Protein, das in vitro vorwiegend in der stationären Wachstumsphase von *M. tuberculosis* produziert wird und in logarithmisch wachsenden Kulturen nicht detektierbar ist [42]. Es konnte gezeigt werden, daß die *acr*-Transkription in vitro unter gemäßigten, hypooxygenen Bedingungen in *M. tuberculosis*-infizierten Makrophagen am stärksten induziert wird. Die genaue biologische Funktion von *acr* und *erp* ist jedoch noch nicht bekannt. Auch sind derzeit zu diesen attenuierten *M. tuberculosis*-Impfstoffen noch keine Daten zur Protektion im Tiermodell verfügbar.

Der Allelaustausch mittels genetischer Rekombination und die Transposon-Mutagenese wurden auch zur weiteren Attenuierung von BCG verwendet. Auf diese Weise könnte die Anwendung dieser Vakzine bei immungeschwächten Individuen möglich werden [43]. SCID-Mäuse („severe combined immundeficiency disease") mit schwerwiegenden T- und B-Zelldefekten konnten die Infektion durch Methionin- oder Leucin-auxotrophe BCG-Stämmen über 33 Wochen kontrollieren. Im Gegensatz dazu verstarben SCID-Mäuse nach Infektion durch den konventionellen BCG-Stamm innerhalb von acht Wochen [43]. Gentechnologische Verfahren haben auch Möglichkeiten eröffnet, die Immunogenität des BCG-Impfstoffs zu verbessern. Durch die Expression von Interleukin-2 oder IFN-γ in rekombinanten BCG-Stämmen können die immunstimulatorischen Eigenschaften dieser Botenstoffe genutzt werden, um die Immunantwort gegen TB zu verstärken [44]. Weiterhin wurden rekombinante BCG-Stämme konstruiert, die ein biologisch aktives Listeriolysin sezernieren. Listeriolysin kann als porenbildendes Zytolysin die Verfügbarkeit von mykobakteriellen Antigenen für die MHC-Klasse-I-abhängige Präsentation verbessern und könnte damit das protektive Potential dieser BCG-Vakzine gegen TB erhöhen [45]. Auch zu diesen rekombinanten BCG-Stämmen liegen bisher noch keine Daten zum Schutz im Tiermodell vor.

Sollte ein einziges Antigen eine protektive Immunität gegen TB induzieren, so ist die Konstruktion von bakteriellen oder viralen Trägersystemen zur Expression von *M. tuberculosis*-spezifischen Proteinen denkbar. Attenuierte *Salmonella-typhimurium*-Bakterien und Vacciniaviren als heterologe Antigenträger für das Ag85B-Protein, ein 19 kDa sowie ein 38 kDa Lipoprotein von *M. tuberculosis* wurden bereits konstruiert [46, 47].

Antigene, die nicht zur Proteinklasse gehören

Wie im Abschnitt „Immunologische Voraussetzungen zur Entwicklung einer effektiven TB-Vakzine“ erwähnt, tragen CD1-kontrollierte T-Lymphozyten und γδ T-Lymphozyten wahrscheinlich zum optimalen Schutz gegen Tuberkulose bei. Die γδ T-Lymphozyten reagieren auf phosphorylierte Liganden, z.B. Alkylderivate und Oligonukleotide. Die CD1-kontrollierten T-Zellen erkennen unterschiedliche Glykolipide, unter denen Mykolsäuren und Lipoarabinomannane zu erwähnen sind. Diese Glykolipide stellen nämlich die wesentlichen Bausteine der wachsartigen Zellwand von Mykobakterien dar. Obwohl unwahrscheinlich ist, daß die unkonventionellen T-Lymphozyten die Hauptlast der Protektion gegen TB tragen, sollte ihre Beteiligung am Schutz berücksichtigt werden.

Während Lebendimpfstoffe auf der Basis von Mykobakterien – also gendeletierte *M. tuberculosis*-Stämme oder rekombinante BCG-Stämme – diese Glykolipide bereits besitzen, fehlen sie Proteinspaltvakzinen einschließlich nackten DNA-Impfstoffen. Die Konstruktion von kombinierten Spaltvakzinen aus definierten Protein- und Glykolipidantigenen ist in diesem Fall in Erwägung zu ziehen. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß bei Impfversuchen, die in den 50er Jahren durchgeführt wurden, Spaltvakzinen aus Proteinen häufig schlechter abschnitten als solche, die reichlich Zellwandbestandteile (also Glykolipide) enthielten [48]. Mit der Erkenntnis, daß (a) T-Lymphozyten für den Schutz gegen TB verantwortlich sind und (b) konventionelle T-Lymphozyten lediglich Peptide erkennen, wurden diese Daten jedoch in Zweifel gezogen. Erst die Befunde aus jüngster Zeit, daß unkonventionelle T-Lymphozyten mit Spezifität für Glykolipide existieren, lassen die frühen Impfversuche in einem neuen Licht erscheinen.

Ausblick

Derzeit wäre es verfrüht, sich auf einen einzigen Impfstoffkandidaten gegen TB festzulegen. Es ist derzeit noch nicht einmal auszuschließen, daß letztendlich zwei unterschiedliche Impfstoffe benötigt werden. Ein Impfstoff für die zwei Drittel der Weltbevölkerung, die gegenüber *M. tuberculosis* naiv sind und einer für das Drittel, das bereits mit dem Keim infiziert ist. Im ersten Fall ist das Hauptziel, die Etablierung der Infektion zu verhindern, d.h., den Erreger so früh wie möglich nach Eintritt zu bekämpfen (Infektionsprävention). Sezernierte Proteine, die vom Erreger sofort nach Befall des Wirts in großen Mengen produziert werden, sind bevorzugte Antigenkandidaten für diesen Impfstofftyp. Die Erkennung dieser Antigene soll das präaktivierte Immunsystem möglichst umgehend dazu bringen, den Erreger zu eliminieren bevor er sich in Alveolarmakrophagen stabil einnistet. Ein Impfstoff für bereits Infizierte hat dagegen primär die Aufgabe, persistierende Stoffwechsel-reduzierte Keime, die sich in einer granulomatösen Läsion versteckt halten, zu eliminieren (Infektionstherapie). Hierzu muß das Immunsystem wahrscheinlich mit hoher Sensitivität somatische und sezernierte Proteine erkennen, die in kleinsten Mengen freigesetzt werden. Um den Erreger zu erreichen, muß das Immunsystem wahrscheinlich erst den umgebenden Zellverband auflösen. Bei der natürlichen Infektion entwickelt sich eine wirksame Immunantwort, welche die Keime effizient eindämmt.

„Ziel der TB-Impfstoffentwicklung ist die Herstellung von Impfstoffen, die besser als die natürliche Immunität sind und eine sterile Eradikation erzielen.“

Inwieweit es gelingen wird, Impfstoffe zu konstruieren, die besser als die natürliche Immunität sind und eine sterile Eradikation erzielen, ist eine schwierige, aber auch interessante Herausforderung an die Forschung. Hoffnung weckt in diesem Zusammenhang eine kürzlich durchgeführte Untersuchung, in der eine deutliche Reduktion der Organbelastung mit *M. tuberculosis* nach therapeutischer Impfung mit einem nackten DNA-Impfstoff für das Hsp65-Antigen erzielt wurde [49].

Danksagung. Die finanzielle Unterstützung durch das BMBF-Verbundprojekt „Mykobakterielle Infektionen“ und die Weltgesundheitsbehörde wird dankbar gewürdigt.

Literatur

1. The world health report (1999) **Making a difference.** ISBN 92 4 1561947, ISSN 1020–3311
2. Grange JM (1996) **Epidemiological aspects of drug resistance.** In: Mycobacteria and human disease. Arnold, London, pp 124–125
3. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, Haddix PL, Collins HL, Fok AK, Allen RD, Gluck SL, Heuser J, Russell DG (1994) **Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase.** Science 263: 678–681
4. Deretic V, Fratte RA (1999) **Mycobacterium tuberculosis phagosome.** Mol Microbiol 31: 1603–1609
5. Hmama Z, Gabathuler R, Jeffries WA, de Jong G, Reiner NE (1998) **Attenuation of HLA-DR expression ny mononuclear phagocytes infected with Mycobacterium tuberculosis is related to intracellular sequestration of immature class II heterodimers.** J Immunol 161: 4882–4893
6. Pancholi P, Mirza A, Bhardwaj N, Steinman RM (1993) **Sequestration from immune CD4 T cells of mycobacteria growing in human macrophages.** Science 260: 984–986
7. Kaufmann SHE (1993) **Tuberculosis: The role of the immune response.** The Immunologist 1: 109–114
8. Mutis T, Cornelisse YE, Ottenhoff TH (1993) **Mycobacteria induce CD4 T cells that are cytotoxic and display Th1-like cytokine secretion profile: heterogeneity in cytotoxic activity and cytokine secretion levels.** Eur J Immunol 23: 2189–2195
9. Kumararatne DS, Pithie AS, Drysdale P, Gaston JSH, Kiessling R (1990) **Specific lysis of mycobacterial antigen-bearing macrophages by class II MHC-restricted polyclonal T cell lines in healthy donors or patients with tuberculosis.** Clin Exp Immunol 80: 314–323
10. Turner J, Dockrell HM (1996) **Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with live Mycobacterium bovis BCG activates cytolytic CD8 T cells in vitro.** Immunology 87: 339–342

11. Schaible UE, Collins H, Kaufmann SHE (1999) **Confrontation between intracellular bacteria and the immune system.** Advances in Immunology 71: 267
12. Canaday DH, Ziebold C, Noss EH, Chervenak KA, Harding CV, Boom WH (1999) **Activation of human CD8 αßTCR cells by Mycobacterium tuberculosis via an alternate class I MHC antigen-processing pathway.** J Immunol 162: 372–379
13. Lalvani A, Brookes R, Wilkinson RJ, Malin AS, Pathan AA, Andersen P, Dockrell H, Pasvol G, Hill AV (1998) **Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8 T lymphocytes specific for Mycobacterium tuberculosis**. Proc Natl Acad Sci USA 95: 270–275
14. Lewinsohn DM, Alderson MR, Briden AL, Riddell SR, Reed SG, Grabstein KH (1998) **Characterization of human CD8 T cells reactive with Mycobacterium tuberculosis-infected antigen-presenting cells.** J Exp Med 187: 1633–1640
15. Stenger S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, Cho S, Barnes PF, Rosat J-P, Sette A, Brenner MB, Porcelli SA, Bloom BR., Modlin RL (1997) **Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection.** Science 276: 1684–1687
16. Kaufmann SHE (1996) **γ/δ and other unconventional T lymphocytes: What do they see and what do they do?** Proc Natl Acad Sci USA 93: 2272–2279
17. Porcelli SA (1995) **The CD1 family: a third lineage of antigen-presenting molecules.** Adv Immunol 59: 1–98
18. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uszynski S, Melian A, Bogdan C. Porcelli SA. Bloom BR. Krensky AM. Modlin RL (1998) **An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin.** Science 282: 121–125
19. Calmette A, Guerin C, Negre L, Boquet A (1927) **Sur la vaccination prevente des enfants nouveaunes contre la tuberculose par le BCG.** Ann Inst Pasteur 3: 201
20. Huebner RE (1996) **BCG vaccination in the control of tuberculosis.** In: Shinnick TM (ed) Current Topics in Microbiology and Immunology: Tuberculosis. Springer, Berlin, pp 263–279
21. Coldlitz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F (1994) **Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis.** JAMA 271: 698–702
22. Maharais GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK (1996) **Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M.bovis.** J Bacteriol 178: 1274–1282
23. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, Small PM (1999) **Comparative genomics of BCG vaccine by whole-genome DNA microarray.** Science 284: 1520–1523
24. Hess J, Kaufmann SHE (1993) **Vaccination strategies against intracellular microbes.** FEMS Microbiol Immunol 7: 95–103
25. Kaufmann SHE, Andersen P (1998) **Immunity to Mycobacteria with emphasis on tuberculosis: implications for rational design of an effective tuberculosis vaccine.** In: Liew FY, Cox FEG (eds) Immunology of intracellular parasitism. Chem Immunol 70: 21–59
26. Cole ST et al (1998) **Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence.** Nature 393: 537–544
27. Jungblut PR, Schaible UE, Mollenkopf H-J, Zimny-Arndt U, Raupach B, Mattow J, Halada P, Lamer S, Hagens K, Kaufmann SHE (1999) **The comparative proteome analysis of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis BCG strains: towards functional gnomics of microbial pathogen.** Mol Microbiol (im Druck)
28. Handfield M, Levesque RC (1999) **Strategies for isolation of in vivo expressed genes from bacteria.** FEMS Microbiol Rev 23: 69–91
29. Baldwin SL, D'Souza C, Roberts AD, Kelly BP, Frank AA, Lui MA, Ulmer JB, Huygen K, McMurray D, Orme IM (1998) **Evaluation of new vaccines in the mouse and guinea pig model of tuberculosis.** Infect Immun 66: 2951–2959
30. Kamath AT, Feng CG, MacDonald M, Briscoe H, Britton WJ (1999) **Differential protective efficacy of DNA vaccines expressing secreted proteins of Mycobacterium tuberculosis.** Infect Immun 67: 1702–1707
31. Tascon RE, Colston MJ, Ragno S et al (1996) **Vaccination against tuberculosis by DNA injection.** Nat Med 2: 888–892
32. Huygen K, Content J, Denis O, Montgomery DL et al (1996) **Immunogenicity and protective efficacy of tuberculosis DNA vaccine.** Nat Med 2: 893–898
33. Tanghe A, Lefèvre P, Denis P, D'Souza S, Braibant M, Lozes E, Singh M, Montgomery D, Content J, Huygen K (1999) **Immunogenicity and protective efficacy of tuberculosis DNA vaccines encoding putative phosphate transport receptors.** J Immunol 162: 1113–1119
34. Denis O, Tanghe A, Palfliet K, Jurion F, van den Berg TP, Vanonckelen A, Ooms J, Saman E, Ulmer JB, Content J, Huygen K (1998) **Vaccination with plasmid DNA encoding mycobacterial antigen 85 A stimulates a CD4 and CD8 T-cell epitopic repertoire broader than that stimulates by Mycobacterium tuberculosis H37Rv infection.** Infect Immun 66: 1527–1533
35. Barry MA, Lai WC, Johnston SA (1995) **Protection against mycoplasma infection using expression-library immunization.** Nature 377: 632–635
36. Horwitz MA, Lee B-WE, Dillon BJ, Harth G (1995) **Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins against Mycobacterium tuberculosis.** Proc Natl Acad Sci USA 92: 1530–1534
37. Walsh GP, Tan EV, dela Cruz EC, Abalos RM, Villahermosa LG, Young LJ, Cellona RV, Nazareno JB, Horwitz MA (1996) **The Philippine cynomolgus monkey (Macaca fasicularis) provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease.** Nat Med 2: 430–436
38. Venkataprasad N, Coombes AGA, Singh M, Rohde M, Wilkinson K, Hudecz F, Davis SS, Vordermeier HM (1999) **Induction of cellular immunity to a mycobacterial antigen adsorbed on lamellar particles of lactide polymers.** Vaccine 17: 1814–1819
39. Shiver JW, Ulmer, JB, Donnelly JJ, Liu MA (1996) **Naked DNA vaccination**. In: Kaufmann SHE (ed) Concepts in vaccine development. Walter deGruyter, Berlin New York, pp 423–436
40. Pelicic V, Jackson M, Reyrat J-M, Jacobs WR Jr, Gicquel B, Guilhot C (1997) **Efficient allelic exchange and transposon mutagenesis in Mycobacterium tuberculosis.** Proc Natl Acad Sci USA 94: 10955–10960
41. Berthet F-X, Lagranderie M, Gounon P, Laurent-Winter C, Ensergueix D, Chavarot P, Thouron F, Maranghi E, Pelicic V, Portnoi D, Marchal G, Gicquel B (1998) **Attenuation of virulence by disruption of the Mycobacterium tuberculosis erp gene.** Science 282: 759–762
42. Yuan Y, Crane DD, Simpson RM, Zhu YQ, Hickey MJ, Sherman DR, Barry CE 3rd (1998) **The 16-kDa alpha-crystallin (Acr) protein of Mycobacterium tuberculosis is required for growth in macrophages.** Proc Natl Acad Sci USA 95: 9578–9583
43. Guleria I, Teitelbaum R, McAdam RA, Kalpana G, Jacobs WR Jr, Bloom BR (1996) **Auxotrophic vaccines for tuberculosis.** Nat Med 2: 334–337
44. Murray PJ, Aldovini A, Young RA (1996) **Manipulation and potentiation of anti-mycobacterial immunity using recombinant BCG secreting cytokines.** Proc Natl Acad Sci USA 93: 934–939
45. Hess J, Miko D, Catic A, Lehmensiek V, Russell DG, Kaufmann SHE (1998) **Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin strains secreting listeriolysin of Listeria monocytogenes.** Proc Natl Acad Sci USA 95: 5299–5304
46. Zhu X, Venkataprasad N, Ivanyi J, Vordermeier HM (1997) **Vaccination with recombinant vaccinia viruses protects mice against Mycobacterium tuberculosis.** Immunology 92: 6–9
47. Hess J, Kaufmann SHE (1999) **Live antigen carriers as tools for improved anti-tuberculosis vaccines.** FEMS Immunology and Medical Microbiology 23: 165–173
48. Crowle AJ (1988) **Immunization against tuberculosis: what kind of vaccine?** Infect Immun 56: 2769–2773
49. Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VLD, Lima VMF et al (1999) **Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination.** Nature (im Druck)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 713–716 © Springer-Verlag 1999

S. Rüsch-Gerdes · Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel

Moderne Aspekte der Mykobakteriendiagnostik

Zusammenfassung

Die konventionelle Mykobakteriendiagnostik benötigt z.Zt. durchschnittlich vier Wochen bis zum Vorliegen einer positiven Tuberkulosekultur und nachfolgender Empfindlichkeitsprüfung. Bis zur Mitteilung eines negativen Kulturergebnisses vergehen sieben bis acht Wochen. Schnellere Resultate sind bei einzelnen diagnostischen Schritten durch neue Verfahren wie z.B. Nukleinsäure-Amplifikationstechniken zu erzielen, diese haben zur Zeit aber noch nicht die gewünschte hohe Sensitivität. Die weltweit beunruhigende epidemiologische Situation des Infektionsrisikos für Tuberkulose läßt keinen Zweifel aufkommen, daß die Weiterentwicklung von Methoden notwendig ist, die in möglichst kurzer Zeit gestatten, Mykobakterien mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen, zu differenzieren und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika zu testen.

Schlüsselwörter

Tuberkulose · Mykobakterien · Mykobakteriendiagnostik · Empfindlichkeitsprüfung · Differenzierung

Die Tuberkulose ist weltweit die häufigste Infektionskrankheit. Nach WHO-Schätzungen gibt es jährlich ca. 8 Mill. Neuerkrankungen und 3 Mill. Todesfälle durch Tuberkulose. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit *M. tuberculosis* infiziert. Obwohl sich die epidemiologische Situation in Deutschland in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert hat, erkrankten 1997 noch 11.163 Menschen an Tuberkulose. Neben der weltweiten Zunahme der Tuberkulose stellt das vermehrte Vorkommen von Stämmen mit Resistenzen gegenüber den üblichen Chemotherapeutika ein weiteres Problem dar, wodurch die Therapie erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Darüber hinaus werden immer häufiger ubiquitäre Mykobakterien isoliert, die bei immunsupprimierten, aber auch bei immunkompetenten Patienten zu klinisch signifikanten Krankheitsbildern führen können.

Die Tuberkulose bzw. Mykobakteriose sollte daher auch heute noch in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden. Um schnell ein bakteriologisches Ergebnis vorliegen zu haben, werden Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität benötigt, die es in kurzer Zeit gestatten, Mykobakterien nachzuweisen, zu differenzieren und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika zu testen.

Nachweis von Mykobakterien

Untersuchungsmaterialien

Das Material und die Versandart sollte den in Deutschland geltenden Richtlinien entsprechen [1–3]. Jedes Untersuchungsmaterial mit Ausnahme von Magensaft (nur in Phosphatpuffer versenden) sowie Gewebsproben und Abstriche (mit ca. 1 ml phys. $NaCl_2$ versetzen) wird nativ zur Untersuchung versandt. Venenblut von immunsupprimierten Patienten muß in Citrat- oder Heparinröhrchen gegeben werden.

Mikroskopie

Mykobakterien sind 0,2–0,6×1–10 µm große, unbewegliche Stäbchen, die sich durch eine dicke, wachsartige Zellwand auszeichnen und bei der Färbung den einmal aufgenommenen Farbstoff auch durch Säure- und Alkoholbehandlung nicht wieder abgeben. Sie werden deshalb auch als säurefeste Stäbchen bezeichnet. Neben der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung wird weltweit die Färbung nach Ziehl-Neelsen, die als Standardverfahren gilt, durchgeführt.

Dr. Sabine Rüsch-Gerdes
Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Parkallee 18, D-23845 Borstel

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 713–716 © Springer-Verlag 1999

S. Rüsch-Gerdes

Diagnosis of mycobacterial infections

Summary

At present conventional diagnosis of mycobacterial infections requires in case of positive specimens about four weeks for culture followed by susceptibility testing. Negative results can be recorded after seven to eight weeks. Although some diagnostic procedures may be performed more rapidly applying new technologies like nucleic acid amplification techniques, at present this is still accompanied by a loss of sensitivity. The alarming global epidemiological situation of tuberculosis requires the development of new diagnostic technologies enabling rapid and accurate detection, differentiation, and susceptibility testing of mycobacteria.

Key words

Tuberculosis · Mycobacteria · Primary isolation · Susceptibility testing · Species differentiation

Das Ergebnis der Mikroskopie liegt sehr schnell vor, es müssen aber mindestens 10^4 Keime vorhanden sein, um ein positives Ergebnis zu erhalten. Es ist zudem nicht möglich, zwischen lebenden und toten Bakterien sowie zwischen Tuberkulosebakterien und ubiquitären Mykobakterien zu unterscheiden. Das Anlegen einer Kultur ist aus diesen Gründen immer erforderlich.

Kulturverfahren

Da Mykobakterien sehr viel langsamer wachsen (Generationszeit: 16 bis 20 Stunden) als die im Untersuchungsmaterial vorhandenen Begleitkeime, muß jedes nicht sterile Material mit bestimmten Methoden vorbehandelt werden. In den vergangenen Jahren hat sich hierfür die N-Acetyl-L-Cystein-NaOH-Methode durchgesetzt, die im Vergleich zu anderen Methoden zu einer höheren Positivrate bei Tuberkulosebakterien und vor allem bei ubiquitären Mykobakterien führt.

„Positive Kulturergebnisse liegen mit Flüssigmedien im Durchschnitt nach 1-2 Wochen, mit Festkulturen nach 3-4 Wochen vor. Als negativ gilt ein Kulturergebnis, wenn sich nach 6 Wochen (flüssig) bzw. 8 Wochen (fest) kein Mykobakterienwachstum nachweisen läßt."

Nach der Vorbehandlung (Homogenisierung des Materials, Abtötung der Begleitflora, Anreicherung durch Zentrifugation) werden sowohl feste als auch flüssige Nährmedien beimpft, da nur diese Kombination (Gold Standard) zu einer hohen Positivrate führt. Als Flüssigmedium gibt es neben dem radiometrischen Verfahren (BACTEC 460 TB) heute zahlreiche andere manuelle und automatische Detektionsverfahren, so daß jedes Laboratorium die Möglichkeit hat, Flüssigmedien einzusetzen. Derzeit sind das manuelle und automatische MGIT-System, (Becton Dickinson, Nachweis des Sauerstoffverbrauchs durch Fluoreszenz), das automatische MB/BacT-System (Organon Teknika, Nachweis von CO_2 durch einen Indikatorumschlag von grün nach gelb) und das manuelle MB Redox-Verfahren (Heipha/Biotest, makroskopisch ablesbarer Farbumschlag durch pH-Änderung im Medium bei Wachstum) durch vergleichende Studien zum BACTEC-Verfahren evaluiert. Mit diesen Systemen liegt ein positives Ergebnis im Durchschnitt nach ca. ein bis zwei Wochen vor, mit der Festkultur dagegen erst nach drei bis vier Wochen. Für ein sicheres Ergebnis müssen die Kulturen sechs Wochen (Flüssigmedien) bzw. acht Wochen (feste Nährmedien) bebrütet werden.

Nukleinsäureamplifikationstechniken

Mit Hilfe der Amplifikationsverfahren ist es möglich DNA oder RNA aus der Bakterienzelle nachzuweisen, wobei kurze Nukleinsäureabschnitte durch bestimmte enzymatische Methoden vermehrt und die amplifizierten Bereiche anschließend detektiert werden. Hierdurch ist der Nachweis von Mykobakterien ohne Wachstum direkt aus dem Untersuchungsmaterial möglich. Dies bedeutet gerade für die langsam wachsenden Mykobakterien einen deutlichen Zeitgewinn (Ergebnisse liegen innerhalb von ein bis zwei Tagen vor).

Das am häufigsten verwendete Amplifikationsverfahren ist die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction=PCR). Neben den selbst etablierten Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT), stehen die folgenden käuflichen Testkits zur Verfügung: AMPLICOR (La Roche, PCR, Nachweis von DNA), MTD (GenProbe, isothermale Amplifikation, Nachweis von RNA) und LCx (Abbott, Ligase Chain Reaction, Nachweis von DNA). Diese drei Tests sind ausreichend evaluiert und somit in der Routinediagnostik einsetzbar. Allerdings kann und darf zur Zeit eine Diagnostik ausschließlich mit Hilfe der NAT nicht erfolgen, da auch mit dieser Methode keine 100%ige Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann. Der kulturelle Nachweis muß daher in jedem Fall durchgeführt werden.

Tabelle 1
Mykobakterien und ihre klinische Bedeutung

Art	Klinische Relevanz
M. avium-Komplex	Häufig pathogen, v.a. bei HIV-Patienten
M. celatum	Häufig pathogen
M. chelonae	Häufig nicht pathogen
M. flavescens	Häufig nicht pathogen
M. fortuitum	Häufig nicht pathogen
M. gordonae	Häufig nicht pathogen
M. kansasii	Häufig pathogen
M. marinum	Häufig pathogen (Haut)
M. nonchromogenicum	Häufig nicht pathogen
M. szulgai	Häufig pathogen
M. terrae	Häufig nicht pathogen
M. xenopi	Häufig nicht pathogen

„Nukleinsäureamplifikationstests ergänzen den kulturellen Nachweis, können ihn aber nicht ersetzen."

Die größten Nachteile der NAT sind:

- alle Testkits erlauben mit einer Ausnahme (Amplicor, Nachweis von *M. avium*-Komplex) nur die Detektion von Tuberkulosebakterien (keine ubiquitären Mykobakterien),
- eine Empfindlichkeitsprüfung ist nicht möglich, da kein Kulturmaterial vorhanden ist,
- NAT sind nicht zur Therapiekontrolle geeignet, da auch DNA oder RNA von nicht lebenden Bakterien nachgewiesen werden kann,

Indikationen für den routinemäßigen Einsatz von NAT sind:

- bei respiratorischem Material das Vorliegen eines dringenden klinisch-radiologischen Verdachts auf Tuberkulose bei einem negativen Mikroskopie-Ergebnis,
- bei immunsupprimierten Patienten das Vorliegen eines positiven Mikroskopie-Ergebnisses (zum Ausschluß von ubiquitären Mykobakterien),
- bei extrapulmonalem Material (z.B. Liquor) das Vorliegen eines dringenden klinischen Verdachts auf Tuberkulose,
- als Screening-Methode sind alle NAT bisher nicht geeignet, da sie hierfür nicht ausreichend sensitiv und spezifisch sind. Der Einsatz von NAT sollte immer in enger Zusammenarbeit zwischen behandelndem Arzt und dem Laboratorium erfolgen.

Immunologische Nachweisverfahren

Zur Zeit gibt es keine ausreichend sensitiven und spezifischen immunologischen Nachweisverfahren in der Tuberkulosediagnostik.

Typendifferenzierung

Bei jedem Nachweis von Mykobakterien sollte immer eine Typendifferenzierung erfolgen, da neben den Tuberkulosebakterien (*M. tuberculosis*, einschließlich der Varianten *M. africanum*, *M. bovis*, BCG, *M. canetti* und *M. microti*) heute noch ca. 80 ubiquitäre Mykobakterienarten beschrieben sind, aber nur die Tuberkulosebakterien immer eine pathogene Bedeutung haben und behandelt werden müssen. Außerdem unterliegen nur diese dem Bundesseuchengestz, d.h. sie sind meldepflichtig. Die ubiquitären, auch atypische Mykobakterien, Mycobacteria Other Than Tuberculosis (MOTT) oder Nontuberculosis Mycobacteria (NTM) genannt, sind nur pathogen, wenn sie mehrfach in ausreichender Koloniezahl isoliert worden sind und wenn das klinische Bild einer Mykobakteriose vorliegt (Tabelle 1).

Die Differenzierung erfolgt mit konventionellen Methoden (Kombination von biochemischen Reaktionen, Temperaturverhalten usw.) und mit molekularbiologischen Verfahren. Am einfachsten und schnellsten kann mit Hilfe der Gensonden zwischen Tuberkulosebakterien und ubiquitären Mykobakterien unterschieden werden. Diese Sonden detektieren speziesspezifische Sequenzen der ribosomalen RNA. Testkits sind neben den Tuberkulosebakterien auch zum Nachweis von *M. avium*-Komplex, *M. kansasii* und *M. gordonae* vorhanden.

Eine Differenzierung aller beschriebenen Mykobakterienarten ist nur mit Hilfe der DNA-Sequenzierung möglich. Diese Methode basiert auf der Kenntnis der Basensequenz der ribosomalen 16S RNA, die in bestimmten Abschnitten spezifisch für eine Art ist (Abb. 1). Chromatografische Verfahren zur Bestimmung der Mykolsäurenzusammensetzung der Zellwand (HPLC=high performance liquid chromatography) und zur Bestimmung der zellulären Fettsäuren

```
                          10         20         30         40         50
M. tuberculosis     1 GGGTGATCTG CCCTGCACTT CGGGATAAGC CTGGGAAACT GGGTCTAATA    50
M. celatum          1 .......... .......... .......... T......... ..........    50
M. genavense        1 ....A..... .......... .......... .......... ..........    50
M. avium            1 ...CA....A .......... .......... .......... ..........    50
M. chelonae         1 .......... .........C T......... .......... ..........    50
                          60         70         80         90        100
M. tuberculosis    51 CCGGATAGGA CCACGGGATG CATGTCTTCT GGTGGAAAGC GCTTTAGCGG   100
M. celatum         51 .......... ...T...... ........G. .......... -T...T....   100
M. genavense       51 .......T.. ......A.C. .....T..G. .......... --...T....   100
M. avium           51 .......... ..T.AA..C. .......... .......... --...T....   100
M. chelonae        51 .......... ....ACAC.T ....GTGAG. ....C..... --...T....   100
                         110        120        130        140        150
```

Abb. 1 ▲**Sequenzabschnitte des ribosomalen 16S RNA Gens verschiedener Mykobakterienarten. In diesem Abschnitt können fast alle Mykobakterienarten voneinander unterschieden werden**

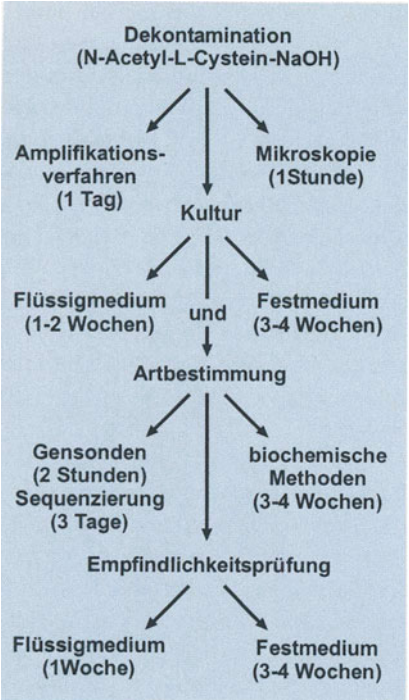


Abb. 2 ▲ **Schematische Zusammenfassung der Tuberkulosediagnostik**

(GLC=gas liquid chromatography) werden in Deutschland kaum zur Typendifferenzierung eingesetzt.

Empfindlichkeitsprüfung

Beim Nachweis von Tuberkulosebakterien muß von jedem Erstisolat eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, da auch in Deutschland vermehrt resistente Stämme isoliert werden. Eine Wiederholung der Empfindlichkeitsprüfung nach ca. zwei Monaten ist erforderlich, wenn trotz Therapie weiterhin positive Kulturen isoliert werden, um eventuell erworbene Resistenzen zu entdecken. Die Empfindlichkeitsprüfung erfolgt entweder auf festen Nährmedien (Löwenstein-Jensen- oder Middlebrook-Nährboden) oder mit den bereits oben beschriebenen Flüssigmedien BACTEC 460, dem manuellen MGIT-System oder dem MB/BacT-System. Im Gegensatz zu den festen Nährmedien, bei denen ein Ergebnis nach ca. drei bis vier Wochen vorliegt, ist bei den Flüssigmedien bereits nach ca. einer Woche mit dem Resultat zu rechnen.

„Von jedem Erstisolat eines Tuberkulosebakteriums muß eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, da auch in Deutschland vermehrt resistente Stämme isoliert werden."

Neue molekularbiologische Methoden (Bestimmung von Resistenzgenen) zur Empfindlichkeitsprüfung, mit denen in kurzer Zeit ein Ergebnis vorliegt, sind z.Zt. für die Routinediagnostik noch in Erprobung.

Eine Zusammenfassung der Mykobakteriendiagnostik ist in Abb. 2 dargestellt.

Molekularbiologische Typisierungsmethoden

Durch Einsatz von DNA-Fingerprint-Analysen ist eine zuverlässige Identifizierung von *M. tuberculosis*-Komplex-Isolaten auf Stammebene möglich. Hierbei werden stammspezifische Bandenmuster erzeugt, wobei *M. tuberculosis*-Stämme mit identischem Muster mögliche Übertragungsfälle darstellen. Die erzeugten Muster sind hierbei so stabil, daß einzelne Übertragungen verifiziert, Infektionswege nachvollzogen und sogenannte „Outbreaks" von bestimmten Isolaten verfolgt werden können [4]. Darüber hinaus ist es möglich, mit diesen Techniken Laborkontaminationen aufzudecken. Neben dem Vergleich einzelner *M. tuberculosis*-Komplex-Isolate haben DNA-Fingerprint-Methoden auch bei der Differenzierung zwischen den Mitgliedern des *M. tuberculosis*-Komplex ihren Stellenwert. Zur molekularbiologischen Charakterisierung können verschiedene chromosomale Elemente als Marker eingesetzt werden. Für den *M. tuberculosis*-Komplex stehen zwei standardisierte Verfahren zur Verfügung:

1. Die IS6110-RFLP-Methode [5], die auf der differenten Integration des Insertionselements IS6110 im Genom der TB-Bakterien beruht.
2. Die Spoligotyping-Methode [6], die auf der Variabilität der Spacerregionen zwischen in unterschiedlicher Anzahl vorkommenden repetitiven Elementen, den „Direct Repeats", beruht und als PCR-basierte Methode ein schnelleres Ergebnis ermöglicht (Abb. 3).

Literatur

1. MIQ 5 (1998) **Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MIQ): Tuberkulose – Mykobakteriose.** Gustav Fischer, Stuttgart
2. Deutsches Institut für Normung e.V., DIN 58943 Teil 3 (1996) **Kulturelle Methoden zum Nachweis von Mykobakterien.** Beuth, Berlin
3. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) (1992) **Die Bakteriologie der Tuberkulose.** Georg Thieme, Stuttgart
4. Niemann S, Richter E, Rüsch-Gerdes S (1999) **Stability of *mycobacterium tuberculosis* IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns and spoligotypes determined by analyzing serial isolates from patients with drug-resistant tuberculosis.** J Clin Microbiol 37: 409–412
5. Van Soolingen D, Hermans PWM, de Haas PEW, Soll DR, van Embden JDA (1991) **Occurence and stability of insertion sequences in *mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis.** J Clin Microbiol 29: 2578–2586
6. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, Bunschoten A, Molhuizen H, Shaw R, Goyal M, van Embden JDA (1997) **Simultaneous detection and strains differentiation of *mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology.** J Clin Microbiol 35: 907–914

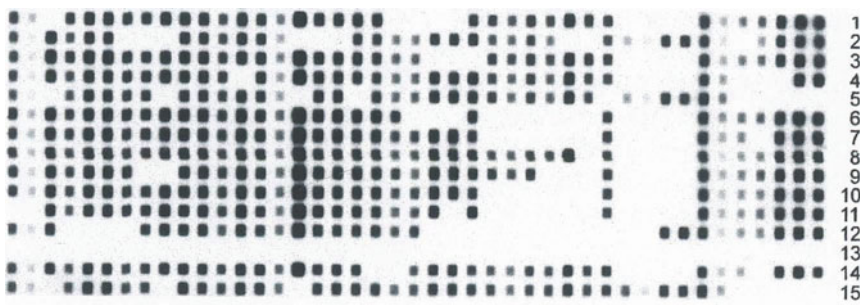


Abb. 3 ▲ **Spoligotype-Muster von 12 *M. tuberculosis*-Komplex Isolaten (Spur 13: Leerprobe, Spur 14: Referenzstamm *M. tuberculosis* Mt14323, Spur 15: *M. bovis* BCG)**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 717–721 © Springer-Verlag 1999

C. Nowak · G. Lichtenberg · G. Heller · C. Meckert · H.-B. Richter-Reichhelm
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Berlin

Computergestützte Auswertung eines In-vitro-Transformationstests

Zusammenfassung

Transformationstests als In-vitro-Nachweis von Kanzerogenen werden seit einiger Zeit zur Anwendungsreife entwickelt. Bei der Auswertung solcher Tests werden transformierte Zellkolonien mit der Stereolupe ausgezählt. Wir haben in einem Transformationstest, mit epithelialen Nierenzellen vom Hund als Zielzellen, die Möglichkeit einer automatisierten Auswertung von transformierten Kolonien im Soft Agar untersucht. Dazu wurde die Anzahl und Größe der im Soft Agar gewachsenen Kolonien durch Einsatz eines computergestützten Bildverarbeitungsprogrammes bestimmt. Die Ergebnisse nach der Kalibrierung des Systems zeigen, daß mit der hier verwendeten Methodik schnell und reproduzierbar die Anzahl der Kolonien und auch die Koloniefläche bestimmt werden können. Dadurch ist ein hohes Maß an Genauigkeit und eine Minimierung des subjektiven Auswertungsfehlers erreichbar. Diese computergestütze Auswertmethodik, die prinzipiell auch für andere Anwendungszwecke in Frage kommt, macht einen routinemäßigen Einsatz von Transformationstests erheblich kostengünstiger.

Der Einsatz von Transformationstests ist gegenwärtig ein vielversprechender Ansatz, das krebserzeugende Potential von Chemikalien und Arzneimitteln in vitro, als Alternative zum Tierversuch, zu ermitteln. In einigen Studien konnte gezeigt werden, daß die in vitro transformierten Zellen nach Implantation in immunsuppressive Versuchstiere zur Induktion von Tumoren führen [1–8]. Damit kann davon ausgegangen werden, daß eine direkte Korrelation von In-vitro-Transformation und In-vivo-Kanzerogenese besteht. Trotz dieser prinzipiellen Eignung sind Transformationstests heute in der toxikologischen Prüfung noch nicht routinemäßig einsetzbar. Auch bei häufig erprobten Testsystemen mit embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters und verschiedenen Assays mit Fibroblasten-Zellinien der Maus ergeben sich immer wieder Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in verschiedenen Labors [9–15]. Ursachen hierfür liegen in der Variabilität der eingesetzten Zellsysteme, den häufig suboptimalen Kulturbedingungen und den nicht ausreichend standardisierten Auswertungen.

In früheren Studien wurde in unserem Labor ein Transformationstest, basierend auf einer permanenten epithelialen Zellinie des Syrischen Hamsters, für die Testung des kanzerogenen Potentials von Chemikalien in der Routineanwendung weiterentwickelt [16–19]. Nach einem ähnlichen experimentellen Schema wurden in dieser Studie epitheliale Nierenzellen vom Hund untersucht. Die Zellen wurden in vitro mit Diepoxybutan, einem Epoxid, das in Langzeit-Kanzerogenitätstests an Labornagern kanzerogen ist, behandelt und nach einer dreiwöchigen Expressionszeit in einen Soft Agar eingebettet. In diesem Agar können nur transformierte Zellen zu Kolonien heranwachsen [20]. Die Behandlung mit Diepoxybutan induzierte im Vergleich zu Kontrollkulturen eine deutlich erhöhte Anzahl transformierter Kolonien.

In den meisten Untersuchungen wurde die Anzahl der Kolonien unter einer Stereolupe ausgezählt. Erste Ansätze, die Auswertung von Transformationstests mit Hilfe eines computergestützten Bildanalyseprogramms zu vereinfachen, stammen von Ridder et al. [21]. Dabei konnten die Autoren eine hohe Korrelation zwischen lichtmikroskopischer und automatisierter Auswertung herstellen.

Unsere bisherigen Erfahrungen bei der Auswertung mit der Stereolupe erwiesen sich in einigen Fällen als problematisch. Aus statistischen Erwägungen

Dr. H.-B. Richter-Reichhelm
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 717–721 © Springer-Verlag 1999

C. Nowak · G. Lichtenberg · G. Heller ·
C. Meckert · H.-B. Richter-Reichhelm

Computerized image analysis of an in vitro transformation assay

Summary

The methodology of transformation assays in in vitro carcinogenesis has been continuously improved to make them routinely applicable. In most of the recently employed transformation assays colony counting was performed under a stereo microscope. We have investigated the application of a computerized image analysing system to determine transformed colonies after in vitro cultivation of epithelial canine kidney cells. Special intention was imposed on the calibration of the system. First results show that determination of number and surface of transformed colonies in soft agar were rapidly available. In addition a high level of reproducibility and a thereby enhanced reliability could be achieved. The implementation of such a computerized image analysis in routine performance of transformation assays would enhance its robustness and applicability and minimize the bias due to evaluation under the stereo microscope to an important extent. It may also be used for similar purpos (e.g. cytogenetic tests).

sollten möglichst viele Kolonien ausgewertet werden, wobei mit der Stereolupe die Bestimmung der Koloniegröße besonders zeitaufwendig und relativ ungenau ist. So war es bisher praktisch nicht möglich, Kolonien unter 100 µm Durchmesser mit einem vertretbaren Zeitaufwand zu erfassen. Um die Subjektivität der Auswertung zu minimieren und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wurden in dieser Studie Anzahl und Größe der Kolonien im Soft Agar durch den Einsatz eines computergestützten Bildverarbeitungsprogrammes bestimmt. Dazu wurde eine Standardsoftware (analySis) der Firma SIS für die Auswertung transformierter Kolonien modifiziert und anschließend kalibriert.

Material und Methoden

Für die Experimente dieser Studie wurden Madin-Darby canine kidney Zellen verwendet. Die Zellen wurden uns in der 22. Passage von Prof. R. Huang, Freie Universität Berlin, zur Verfügung gestellt und in Dulbecco's MEM Medium im Brutschrank bei 37°C in gesättigter Luftfeuchte mit 5% CO_2 kultiviert. Für jeden Test wurde eine Charge eingefrorener Zellen aufgetaut. Auftauen, Kultivierung, Behandlung und Einbetten der Zellen in den Soft Agar erfolgten nach einem früher entwickelten Standardprotokoll [16–19]. Die Versuche liefen nach folgendem Zeitplan ab:

1. Tag: Auftauen der Zellen
7. Tag: Behandlung mit den Testsubstanzen (Beginn der Expressionszeit)
8. Tag: Auswaschen der Testsubstanzen
29. Tag: Einbringen der Zellen in den Soft-Agar; (Ende der Expressionszeit/Beginn der Kulturzeit)
64. Tag: Fixierung der Soft-Agar-Kulturen nach 35 Tagen Kulturzeit.

Auswertung

Für Soft-Agar-Kulturen wurden Petrischalen mit einem Durchmesser von 54,5 mm verwendet. Die im Soft Agar gewachsenen Kolonien wurden in den Petrischalen auf einem speziell von der Fa. Olympus angefertigten Kreuztisch unter Durchlicht ausgewertet. Hierzu wurde eine Schwarz-Weiß-Videokamera senkrecht über einem Kreuztisch mit koaxialem Trieb befestigt. Die Videokamera erfaßt ein Feld mit den Seitenlängen 12,49 mm×9,33 mm. Daraus ergibt sich eine Fläche von 116,53 mm². Auf einer Petrischale werden vier direkt nebeneinanderliegende Felder ausgewertet, damit beläuft sich die ausgewertete Fläche auf 466,13 mm². Die mit Agar bedeckte Gesamtfläche der Petrischale beträgt 2332,8 mm². Bei einer Einsaat von 10^5 Zellen pro Petrischale wird somit die Anzahl der Kolonien pro 20 000 Zellen erfaßt.

Die Bilder der Videokamera (Fa. Kappa, Auflösung 752×582 Bildpunkte) mit einem Olympus Makroobjektiv (1:3,5/50 mm) wurden mit der Bildanalyse-Software analySis (Soft Imaging System, Münster) in der Monitor-Konfiguration für die Zweischirmversion bearbeitet. Auf dem Dialogmonitor ist dabei die Benutzeroberfläche (Windows 3.1) zu sehen, auf einem zweiten Monitor wird das Lifebild der Videokamera wiedergegeben. Ein Vorteil dieser Version besteht darin, daß ein Bild nicht durch Dialogfenster oder andere Dokumente verdeckt wird. Die Bilder wurden in einem Computer (Pentium Processor, 120 Mhz, 32 MB RAM) bearbeitet und gespeichert.

Die Bildanalyse-Software analySIS wurde derart angepaßt, daß die Kolonien vom Bildverarbeitungsprogramm nach aufsteigender Größe sortiert und in sechs Klassen eingeteilt (Tabelle 1) wurden.

Tabelle 1
Einteilung der Größenklassen

Klasse	Fläche in µm²	Durchmesser in µm
1	5000–10 000	80–113
2	10 000–20 000	113–159
3	20 000–50 000	159–252
4	50 000–100 000	252–357
5	100 000–250 000	357–564
6	250 000–500 000	564–798

Tabelle 2
Softwarebedingte Schwankungsbreite der Koloniezahl bei zehn identischen Messungen in Kontrollkulturen

Schwellenwert	Anzahl Kolonien Klasse I	Anzahl Kolonien Klasse II	Summe Kolonien	Fläche in mm²
96	200	41	241	1,80
96	207	43	250	1,85
96	198	39	237	1,78
96	196	38	234	1,76
96	200	40	240	1,81
96	195	41	236	1,77
96	205	38	243	1,82
96	200	39	239	1,81
96	169	37	206	1,55
96	182	38	220	1,66
Summe	1952	193	1144	8,61
Mittelwert (±SD)	195,2 (±10,9)	39,4 (±1,8)	234,6 (±12,1)	1,76 (±0,2)
VK in %	5,5	4,3	5,1	5,7

Ergebnisse und Diskussion

In früheren Studien [16–19] wurden Soft-Agar-Kolonien von mehr als 120 µm Durchmesser mit einem Stereomikroskop bei 40facher Vergrößerung ausgewertet. Da nach Behandlung mit starken Kanzerogenen und einer Einsaat von 10^5 Zellen pro Petrischale mehr als 100 Kolonien mit mehr als 120 µm Durchmesser gefunden werden, ist der Zeitaufwand erheblich. Ein gravierender Nachteil dieser Methode ist die ungenaue Auswertung von Kolonien mit weniger als 120 µm Durchmesser. Sie sind mit einem für eine Routinetestung angestrebten Zeitaufwand nicht zu erfassen. Bei der Flächenkalkulation müssen Kolonien als vollständig rund definiert werden, da aber immer ein gewisser Prozentsatz ovaler Kolonien vorhanden ist, sind die Ergebnisse mit einem erheblichen Meßfehler behaftet. Um Meßungenauigkeiten weitestgehend auszuschalten, haben wir versucht, die Auswertung mit einem Bildverarbeitungsprogramm zu standardisieren.

Im folgenden werden die bei der computergestützten Auswertung von transformierten Kolonien auftretenden Vor- und Nachteile erläutert. Vor Beginn der ersten Messungen ist für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine eindeutige Eingangskanal- und Bildkalibrierung durchzuführen. Hierzu wird anstatt der Petrischale mit den Kolonien ein Maßstab mit der Videokamera aufgenommen und auf den Auswertmonitor übertragen. Der daraus resultierende Meßbalken erscheint in der Folge in allen auszuwertenden Bildern als Overlay. Ferner müssen die kleinsten und größten zu messenden Kolonien definiert und verschiedenen Größenklassen zugeordnet werden (Tabelle 1). Die kleinsten bei der Auswertung erfaßten Partikel sind in Klasse 1 zu finden, sie haben einen Durchmesser von 80–110 µm. Durch Modifizierungen in der Versuchsanordnung sind wir mittlerweile in der Lage, auch erheblich kleinere Partikel zu erfassen. Die Grenze liegt derzeit bei einem Partikeldurchmesser von 16 µm, was ausreicht, um sogar einzelne Zellen auszuwerten. Durch Einsatz von speziellen Makroobjektiven sollte es möglich sein, das System noch sensitiver zu machen. Dies eröffnet Möglichkeiten, diese Methode auch für andere Fragestellungen, z.B. in der Cytogenetik, anzuwenden.

Die computergestütze Auswertung der Kolonien wird nach folgendem Schema durchgeführt:

Das von der Videokamera kommende Live-Bild der Petrischale mit den Kolonien wird direkt auf dem Monitor angezeigt. Mit dem Live-Bild wird die Kamera justiert und die Scharfeinstellung vorgenommen. Bei der Auswertung muß für eine konstante Beleuchtungsintensität gesorgt werden. Die Videokamera ist zwar in der Lage, unterschiedliche Beleuchtungsstärken über eine automatische Kontrasteinstellung teilweise auszugleichen, Meßreihen haben aber gezeigt, daß unterschiedliche Beleuchtungsintensitäten bei ein und demselben Präparat zu einer unterschiedlichen Anzahl Kolonien führen. Alle Auswertungen erfolgten deshalb immer bei der gleichen Lichtintensität, außerdem wur-

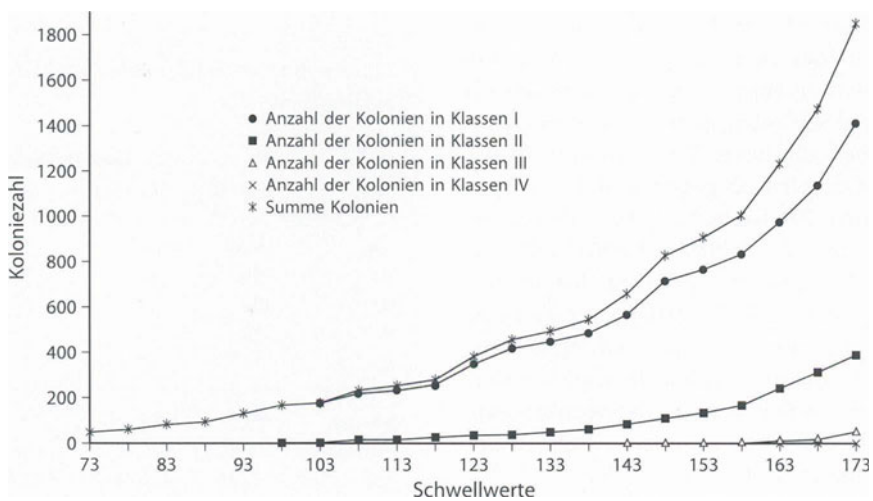


Abb. 1▲ **Einfluß des Schwellenwertes auf die Koloniezahl in Kontrollkulturen**

Tabelle 3
Schwankungsbreite der Koloniezahl in einer Kontrollkultur bei manueller Einstellung der Schwellwerte und 5maliger Auswertung

Dosis (M/l)	Anzahl Kolonien Klasse I	Klasse II	Klasse III	Klasse IV	Summe Kolonien	Fläche in mm²
KO	72	11	6	4	93	1,09
KO	70	13	7	3	93	1,10
KO	70	16	8	4	98	1,15
KO	68	13	6	4	91	1,07
KO	61	12	5	4	82	1,00
Summe	341	65	32	19	457	5,41
Mittelwert	68,20	13,00	6,40	3,80	91,4	1,08
±SD	3,82	1,67	1,02	0,40	5,2	0,05
VK in %	5,6	12,8	15,9	10,5	5,7	4,6

de der Einfall von Fremdlicht ausgeschlossen, so daß die Kolonien nur noch im Durchlicht ausgewertet wurden. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für reproduzierbare Ergebnisse gegeben.

Als erstes wird am Standbild eine Shading-Korrektur durchgeführt, die Störungen im Bildhintergrund, z.B. durch ungleichmäßige Ausleuchtung des Bildes bei der Aufnahme, korrigiert. Alle Bildverarbeitungsfunktionen können nur auf Binärbilder angewendet werden. Solch ein Binärbild enthält nur zwei verschiedene Grauwerte: 0 und 255. Da die Videokamera aber ein differenziertes Grauwertbild liefert, muß dieses in ein Binärbild umgewandelt werden. Hierzu benötigt analySIS die Information, welche Pixel des Originalbildes im Binärbild mit dem Grauwert 0 bzw. 255 erscheinen sollen. Diese Information wird in Form eines Grauwertintervalls zur Verfügung gestellt. Alle Pixel, die innerhalb dieses Grauwertintervalls liegen, gelten als gesetzt und damit zu einem Partikel gehörig bzw. als Vordergrund. Die restlichen Partikel gelten als nicht gesetzt, sie bilden den Hintergrund. AnalySIS verfügt zwar über eine automatische Schwellenwertsetzung, diese ist aber nicht in der Lage, transformierte Kolonien zuverlässig zu erfassen, deshalb müssen die Schwellenwerte immer manuell gesetzt werden.

Nach dem Setzen der Schwellenwerte werden die Kolonien, nach den zuvor definierten Größenklassen farblich unterschieden, auf dem Monitor angezeigt. Die direkte Kontrolle am Monitor ermöglicht das Auffinden und Eleminieren von Artefakten. Längliche Einschlüsse und Verunreinigungen im Agar sind leicht zu identifizieren, runde Artefakte sind dagegen häufig nicht von kleinen transformierten Kolonien zu unterscheiden. Parallel durchgeführte Kontrollen unter der Stereolupe haben aber gezeigt, daß diese Fehlerquelle zu vernachlässigen ist.

Nach diesem Schema wurden von jeder Petrischale vier Einzelbilder ausgewertet und anschließend in einer Tabelle zusammengefaßt. Zur weiteren Standardisierung der Anlage wurde eine Reihe von Kontrollkulturen ausgewertet.

In Tabelle 2 ist die softwarebedingte Schwankungsbreite der Koloniezahl dargestellt. Um definierte Meßbedingungen und möglichst viele Ereignisse, also transformierte Kolonien, zu erhalten, wurde pro Schale ein Feld viermal gemessen. Damit können Fehler, z.B. durch ein Verdrehen der Platte ausgeschlossen werden. In Kontrollkulturen wurden bei zehn Messungen minimal 206 und maximal 250 Kolonien pro Platte gefunden. Aus den zehn durchgeführten Messungen ergibt sich ein Mittelwert von 234,6 Kolonien pro Platte und ein Variationskoeffizient von 5,1%. Diese Variation ist nur auf statistische Schwankungen bei der Bildverarbeitung zurückzuführen. Dieser systembedingte Fehler ist aber so gering, daß er zu vernachlässigen ist.

Wie schon oben erwähnt, muß der Schwellenwert vor jeder Messung manuell eingestellt werden. Hierfür wird der Schwellenwert solange verändert, bis Hintergrund und Kolonien deutlich zu differenzieren sind. Den Einfluß des Schwellenwertes auf die Koloniezahl zeigt Abbildung 1. Der Kurvenverlauf zeigt, daß eine Erhöhung des Schwellenwertes zu einem Anstieg der Anzahl der Kolonien führt. Dies gilt sowohl für die Anzahl der Kolonien in den einzelnen

Tabelle 4
Schwankungsbreite der Koloniezahl in Kontrollkulturen bei Auswertung von fünf Soft-Agar-Schalen

Dosis (M/l)	Anzahl Kolonien Klasse I	Klasse II	Klasse III	Klasse IV	Summe Kolonien	Fläche in mm²
KO	55	8	5	2	70	0,77
KO	98	17	3	0	118	0,97
KO	108	14	0	0	122	0,85
KO	116	16	3	0	135	1,02
KO	77	10	4	2	93	0,84
Summe	454	65	15	4	538	4,45
Mittelwert	90,80	13,00	3,00	0,80	107,6	0,89
±SD	22,16	3,46	1,67	0,98	23,2	0,09
VK in %	24,4	26,6	55,7	123,0	21,6	10,0

Größenklassen, als auch für die Summe der Kolonien. Es ist deshalb für die Vergleichbarkeit von verschiedenen Petrischalen und Experimenten wichtig, möglichst objektive Kriterien für die Bestimmung des Schwellenwertes zu definieren.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse einer wiederholten Schwellenwertbestimmung anhand des Kontrollmonitors. Hierzu wurde eine Petrischale 5mal ausgewertet. Die Schwankungsbreite der Ergebnisse, dargestellt anhand des Variationskoeffizienten von 5,6%, bewegt sich in tolerierbaren Grenzen.

Werden fünf verschiedene Petrischalen eines Versuches (Tabelle 4) ausgewertet, ist die Schwankungsbreite der Ergebnisse erheblich größer. Es wurden minimal 70 und maximal 135 Kolonien pro Platte gefunden. Der Mittelwert lag bei 107,6 mit einem Variationskoeffizienten von 21,6%. Die erheblich größere Streuung der Daten erklärt sich aus minimalen Schwankungen in den Kulturbedingungen, wie z.B. unterschiedlicher Einsaat, durch Zähl- oder Pipettierfehler, die zu den systembedingten Abweichungen hinzukommen. Um verläßliche Ergebnisse zu erhalten, sollten deshalb immer fünf verschiedene Petrischalen ausgewertet werden.

Ausblick

Die beschriebenen Untersuchungen sind ein weiterer vielversprechender Versuch, die Auswertung eines In-vitro-Transformationstests zu automatisieren. Mit Hilfe speziell entwickelter Makros ist es zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon möglich, die Auswertung fast vollständig automatisiert durchzuführen. Nur die Bestimmung der Schwellenwerte ist noch nicht automatisiert und deshalb eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle. Die computergestützte Auswertung ist wesentlich schneller und genauer als mit der Stereolupe. Diese Methode macht den Transformationstest kostengünstiger und verläßlicher, was wiederum für die Routinetestung von Bedeutung ist. Da mit dieser Apparatur auch wesentlich kleinere Partikel als die in dieser Studie ausgewerteten Kolonien von 80 µm Durchmesser erfaßt werden können, ergeben sich weitere Einsatzmöglichkeiten dieser Mehtode, z.B. in der Cytogenetik.

Diese Studie wurde finanziell durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BEO) gefördert (Forschungsvorhaben Nr. 0310729).

Literatur

1. Chen TT, Heidelberger C (1969) **Quantitative studies on malignant transformation of mouse prostate cells by carcinogenic hydrocarbons in vitro.** Int J Cancer 4: 166–178
2. DiPaolo JA, Takano K, Popescu NC (1972) **Quantitation of chemical induced neoplastic transformation of BALB/3T3 cloned cell lines.** Cancer Res 32: 2686–2694
3. Jones PA, Benedict WF, Baker MS, Mondal S, Rapp U, Heidelberger C (1976a) **Oncogenic transformation of C3H/10T1/2 clone 8 mouse embryo cells by halogenated pyrimidine nucleosides.** Cancer Res 36: 101–107
4. Jones PA, Laug WE, Gardner A, Nye CA, Fink LM, Benedict WF (1976b) **In vitro correlates of transformation in C3H/10T1/2 clone 8 mouse cells.** Cancer Res 36: 2863–2867
5. Reznikoff CA, Bertram JS, Brankow DW, Heidelberger C (1973b) **Quantitative and qualitative studies of chemical transformation of cloned C3H mouse embryo cells sensitive to post-confluence inhibition of cell division.** Cancer Res 33: 3239–3249
6. Colburn NH, Bruegge WFV, Bates JR, Gray RH, Rossen JD, Kelsey WH, Shimada T (1978) **Correlation of anchorage-independent growth with tumorigenicity of chemically transformed mouse epithelial cells.** Cancer Res 38: 624–634
7. Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ (1998) **Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds.** Toxicol Sci 41: 189–197
8. Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ (1996) **Use of the Syrian hamster embryo cell transformation for determining the carcinogenic potential of heavy metal compounds.** Fundam Appl Toxicol 34: 67–72
9. LeBoeuf RH, Kerckaert GA, Poiley JA, Raineri R (1989) **An interlaboratory comparison of enhanced morphological transformation of Syrian hamster embryo cells cultured under conditions of reduced bicarbonate concentration and pH.** Mutat Res 222: 205–218
10. Jones CA, Huberman E, Callaham MF, Tu A, Halloween W, Palotta S, Sivak A, Lubet RA, Avery MD, Kuori RE, Spalding J, Tennant RW (1988) **An interlaboratory evaluation of Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals.** Toxic in Vitro 2: 103–116
11. Dunkel VC, Schechtman LM, Tu AS, Sivak A, Lubet RA, Cameron TC (1988) **Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay.** Envir Mutagen 12: 21–31
12. Tu A, Hallowell W, Palotta S, Sivak A, Lubet RA, Curren RD, Avery MD, Jones C, Sedita BA, Huberman E, Tennant R, Spaldung, J, Kuori RE (1986) **An interlaboratory comparison of transformation in Syrian hamster embryo cells with model and coded chemicals.** Envir Mutag 8: 77–98
13. Schechtman LM (1985) **Balb/c 3T3 cell transformation: protocols, problems and improvements.** In: Kakunaga T, Yamasaki H (eds)Transformation assay fo established cell lines: mechanisms and application. IARC Scientific Publication No. 67: 165–184
14. Heidelberger C, Freeman AE, Pienta RJ, Sivak A, Bertram JS, Casto BC, Dunkel VC, Francis MW, Kakunaga T, Little JB, Schechtman LM (1983b) **Cell transformation by chemical agents – a review and analysis of the literature. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program.** Mutat Res 114: 283–385
15. Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre DA, Westwood FR (1976) **Evaluation of six short-term tests for detecting organic chemical carcinogens and recommendations for their use.** Nature 264: 624–627
16. Nowak C, Gleier K, Meckert C, Richter-Reichhelm HB (1993) **Etablierung eines neuen Invitro-Zelltransformationstests.** Bundesgesundhbl 10: 431–434
17. Nowak C, Gleier K, Christ M, Gorzelniak K, Richter-Reichhelm HB (1993) **Tracheakultur in vitro: Präneoplastische Veränderungen im Respirationsepithel.** Bundesgesundhbl 4: 131–134
18. Nowak C, Gleier K, Christ M, Gorzelniak K, Richter-Reichhelm HB (1993) **Effects of nitroso compounds and aromatic amines on fetal tracheal explants.** Exp Toxic Pathol 45: 81–86
19. Lichtenberg G, Nowak C, Gleier K, Meckert C, Richter-Reichhelm HB (1995) **Anchorage independent colony growth of fetal hamster lung epithelial cells after treatment with diepoxybutane.** Toxicology Letters 75: 193–199
20. Weinstein IB, Wigler M, Stadler U (1976) **Analysis of the mechanisms of chemical carcinogenesis in the epithelial cell culture.** In: Montesano R, Bartsch H, Tomatis L (eds) Screening tests in chemical carcinogens. IARC Scientific Publications No. 12: 355–387
21. Ridder GM, Stuard SB, Kerckaert GA, Cody DB, LeBoeuf RA, Isfort RJ (1997) **Computerized image analysis of morphologically transformed and nontransformed Syrian hamster embryo (SHE) cell colonies: application to objective SHE cell transformation assay scoring.** Carcinogenesis 10: 1965–1972

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 722–725 © Springer-Verlag 1999

P.-M. Kaulfers · Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Untersuchungen zur bakteriellen Kontamination von Wasser aus fest installierten Augenduschen

Zusammenfassung

Wasserproben aus 124 fest installierten Augenduschen in Laborbereichen wurden mikrobiologisch untersucht. Nur 17,8% der Proben wiesen Keimzahlen von <100 KBE/ml auf. In 39,5% der Proben konnten sogar Keimzahlen von $>10^4$ KBE/ml nachgewiesen werden. Die optische Beurteilung der Wasserqualität ergab, daß nur 49,2% der Proben „klar" waren, 20,2% wiesen eine starke Trübung und Ausflockung auf. Die Ergebnisse zeigen, daß solche Augenduschen aus infektiologischer Sicht problematisch sind. Aus diesem Grunde wird empfohlen, eine Augenspülung nicht mit der Augendusche, sondern mit laufendem Wasser aus dem Wasserhahn vorzunehmen.

Schlüsselwörter

Augendusche · Bakterielle Kontamination · Augenspülung · Wasserqualität

Im Laborbereich sind fest installierte Augenduschen gemäß den Richtlinien für Laboratorien (GUV 16.17) vorgeschrieben [1]. Die Anforderungen an solche Augenduschen sind in der DIN 12899 Teil 2 festgelegt [2]. Mit dieser Vorschrift soll im Labor die Möglichkeit geschaffen werden, beide Augen im Falle einer Kontamination oder Verätzung sofort und ausreichend lange mit Trinkwasser spülen zu können. Gemäß den Richtlinien für Laboratorien muß solch eine mit Trinkwasser gespeiste Augendusche möglichst im Bereich der Körperdusche oder des Ausgußbeckens installiert sein. Das Stellteil des Ventils muß dabei leicht erreichbar, verwechslungssicher angebracht und leicht zu betätigen sein. Das Ventil darf, wenn es einmal geöffnet wurde, nicht selbständig schließen.

„In wasserführenden Systemen, in denen das Wasser über lange Zeiträume stagniert, ist das Risiko der Verkeimung groß."

Bei allen wasserführenden Systemen besteht grundsätzlich die Gefahr, daß solche Systeme schnell verkeimen können [3]. Dies gilt insbesondere für wasserführende Systeme, wo Wasser über lange Zeiträume stagniert. Untersuchungen in solchen Leitungssystemen zeigen immer wieder eine häufig massive Verkeimung. Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage nach der mikrobiologischen Qualität von Wasser aus solchen Augenduschen. Da Augenduschen extrem selten benutzt werden, besteht hier natürlich in besonderer Weise die Möglichkeit, daß Wasser über Monate und Jahre in diesen Leitungen stagniert und es zu einer Keimvermehrung kommen kann. Um diese Frage abzuklären, wurden in verschiedenen Laboratorien des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf Wasserproben aus Augenduschen mikrobiologisch untersucht.

Material und Methoden

Untersucht wurden fest installierte Augenduschen aus verschiedenen Laboratorien des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf in Hamburg. Bei den Augenduschen handelte es sich um unterschiedliche Fabrikate. Die einzelnen Anlagen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Regel ein bis zwei Jahre in Betrieb. Zur Probenentnahme wurde der Hebel der Dusche betätigt und die erste Wasserportion in einem 10 ml sterilen Gefäß aufgefangen. Bei einem Teil

Paul-Michael Kaulfers
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Abteilung für Krankenhaushygiene, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Martinistraße 52, D-20246 Hamburg

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 722–725 © Springer-Verlag 1999

P.-M. Kaulfers

Studies on bacterial contamination of water from eye showers

Summary

In various laboratories the microbiological quality from water of 124 showers for eyes was investigated. Only 17.8% of the watersamples showed bacterial counts <100 CFU/ml. Over 10^4 CFU/ml were found in 39,5%. The optical assessment of the water revealed that only 49,2% watersamples were rated as „clear", whereas 20,2% showed high turbidity and intense precipitates. This study shows that such eye showers are problematic from the infectiological standpoint. Therefore it is proposed to use water from the water tap instead of showers for eyes.

Key words

Eye showers · Microbiological quality · Bacterial contamination

der Anlagen wurde eine zweite Probe gewonnen. Dazu wurde das Wasser ca. 30 Sekunden laufen gelassen und dann eine weitere Probe gezogen. Die Proben wurden unmittelbar in das Labor gebracht und entsprechend verarbeitet. Jeweils 100 µl der Wasserproben wurden auf Trypticase Soja Agar (TSA), Blutagar und Mc Conkey-Agar ausplattiert. Die Bebrütung der Platten erfolgte für zwei Tage bei 37°C für Blut- und Mc Conkey-Agar. Der TSA-Agar wurde bei 30°C bebrütet. Anschließend wurden die gewachsenen Bakterien mit den Standardmethoden der Mikrobiologie differenziert. Gramnegative Stäbchen und Nonfermenter wurden mittels des API Systems (Bio Merieux, France) biochemisch differenziert. Parallel zum bakteriologischen Ansatz wurden die Wasserproben makroskopisch auf Trübung untersucht.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 124 Augenduschen mikrobiologisch untersucht. Die Keimzahlen, die in der ersten Probe unmittelbar nach Öffnen der Augenduschen gefunden wurden, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. 82,2% der Wasserproben zeigten höhere Keimzahlen als 100 Keime/ml, 12,9% der Proben sogar Keimzahlen von $>10^5$ Keime/ml. Bei den nachgewiesenen Mikroorganismen handelt es sich, von einer Ausnahme abgesehen, ausschließlich um typische Wasserkeime wie *Bacillus species*, *Pseudomonas species*, *Commamonas acidovorans*, *Commamonas testero steroni*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas stutzeri*, *Staphylococcus epidermidis*. Lediglich in einer Wasserprobe konnte *Pseudomonas aeruginosa* mit einer Keimzahl von 5×10^3 KBE/ml nachgewiesen werden. Die Keimzahlen in den Wasserproben nach einem Vorlauf von etwa 30 Sekunden sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Bei 23 der so untersuchten Augenduschen zeigten jetzt noch 13,1% der Proben Keimzahlen, die nicht den Richtwerten der Trinkwassernorm entsprechen. Die Wasserqualität der ersten Probe ist insofern von Bedeutung, als im Schadensfall eine Person natürlich sofort das Wasser in die Augen spülen wird und nicht erst einen Vorlauf von 30 Sekunden oder länger abwarten wird, um die Augen auszuspülen. Auf diese Weise kann dann das hoch kontaminierte Wasser direkt in die verletzten Augen eingebracht werden. Bei den nachgewiesenen Mikroorganismen handelt es sich ganz

Parallel zum bakteriologischen Ansatz erfolgte auch eine makroskopische Begutachtung der Wasserprobe. Dabei wurden folgende vier Kriterien definiert: klar, leichte optische Verschmutzungen (leichte Trübung), stärkere Trübung (kleine Ausflockungen), starke Trübung und Ausflockung von Rostresten und Schmutz. Die Ergebnisse der makroskopischen Beurteilung der Wasserproben sind in Tabelle 3 aufgeführt. 50% der Wasserproben waren „klar" und 20,2% wiesen eine starke Trübung mit Ausflockung auf. Bei den zweiten Proben nach 30 Sekunden Vorlauf waren alle Proben „klar".

Diskussion

Bei der mikrobiologischen Untersuchung der Wasserproben aus Augenduschen in Laborbereichen stellt sich heraus, daß diese Wasserproben in hohem Maße Kontaminationen aufweisen. Legt man die mikrobiologischen Kriterien der Trinkwasserverordnung [4] zugrunde, so zeigt sich, daß nur 17,8% der Proben die mikrobiologischen Kriterien an Trinkwasser erfüllen. Gut 82% der Wasserproben weisen deutlich höhere Keimzahlen auf. 39,5% der Proben zeigen sogar Keimzahlen von $>10^4$ KBE/ml.

„Mehr als 80% der Wasserproben aus fest installierten Augenduschen weisen höhere Keimzahlen auf als durch die Trinkwasserverordnung erlaubt."

Die mikrobiologische Qualität des Wassers verbessert sich deutlich, wenn man einen Vorlauf von ca. 30 Sekunden durchführt und dann erst die Wasserproben untersucht. Aber auch unter diesen Bedingungen zeigen noch 13,1% der Proben Keimzahlen, die nicht den Richtwerten der Trinkwassernorm entsprechen. Die Wasserqualität der ersten Probe ist insofern von Bedeutung, als im Schadensfall eine Person natürlich sofort das Wasser in die Augen spülen wird und nicht erst einen Vorlauf von 30 Sekunden oder länger abwarten wird, um die Augen auszuspülen. Auf diese Weise kann dann das hoch kontaminierte Wasser direkt in die verletzten Augen eingebracht werden. Bei den nachgewiesenen Mikroorganismen handelt es sich ganz

Tabelle 1
Keimbelastung von Wasser aus Augenduschen ohne Vorlauf

Keimzahl pro ml	Anzahl der Proben *n*	%
0	15	12,1
10^0–$\leq 10^2$	7	5,7
10^2–$\leq 10^4$	53	42,7
10^4–$\leq 10^5$	33	26,6
$>10^5$	16	12,9

Tabelle 2
Keimbelastung von Wasser aus Augenduschen nach einer Vorlaufzeit von 30 Sekunden

Keimzahl pro ml	Anzahl der Proben *n*	%
0	11	47,8
10^0–$\leq 10^2$	9	39,1
10^2–$\leq 10^4$	3	13,1
10^4–$\leq 10^5$	0	0
$>10^5$	0	0

überwiegend um typische Wasserkeime, wie *Bacillus species, Pseudomonas species, Commamonas* und *Staphylococcus epidermidis*. Lediglich in einer Wasserprobe konnte *Pseudomonas aeruginosa* mit einer Keimzahl von 5×10^3 KBE/ml nachgewiesen werden. Auch wenn es sich bei den gefundenen Bakterien um typische Wasserkeime handelt, sind doch einige fakultativ pathogene Vertreter dabei, wie *Pseudomonas aeruginosa* oder auch *Commamonas*. So gehört *Pseudomonas aeruginosa* und auch *Commamonas acidovorans* zu den Mikroorganismen, die in typischer Weise eine Konjunktivitis hervorrufen können [5, 6]. Dies gilt sicher um so mehr, wenn die Konjunktiven infolge von Verätzungen verletzt sind.

Die optische Beurteilung der Wasserproben zeigt, daß nur knappe 50% der Proben „klar" sind. 20% der Proben zeigen sogar eine starke Trübung und Ausflockung von Rostresten und Schmutz. Der Eintrag von solch belastetem Wasser in ein verletztes Auge bedeutet neben der Infektionsgefahr ein erhebliches zusätzliches Risiko. Die hohe Keimbelastung und die hohe Partikelbelastung des Wassers in den Augenduschen zeigt eine ganz typische Situation, wie wir sie für stagnierende wasserführende Systeme häufig vorfinden [3]. Da die installierten Systeme bei unserer Untersuchung maximal ein bis zwei Jahre alt waren, ergibt sich hier vermutlich eher noch eine günstige Situation. Mit zunehmendem Alter muß bei solchen Systemen mit der Ausbildung eines Biofilms in den Leitungssystemen gerechnet werden, was dann zu einer noch stärkeren Verkeimung des Wassers führt. Die Untersuchungen zeigen, daß der primäre Ansatz dieser Arbeitsschutzrichtlinien, im Falle einer Kontamination oder Verätzung im Labor beide Augen sofort und ausreichend lange mit Trinkwasser spülen zu können, in der Praxis ein zusätzliches infektiologisches Risiko beinhaltet. Der vermeintliche Schutzeffekt relativiert sich daher in der Praxis erheblich.

Eine mögliche Lösung dieses Kontaminationsproblemes könnte darin bestehen, diese Augenduschen regelmäßig durchzuspülen. In der Praxis zeigt sich allerdings, daß dies nicht gemacht wird, auch schon deswegen nicht, weil die Augenduschen z.T. nicht über einem Waschbecken installiert sind. Selbst wenn es jedoch gemacht werden würde, ist aufgrund der Erfahrung mit anderen wasserführenden Systemen wie z.B. zahnärztlichen Behandlungseinheiten oder HNO-Behandlungseinheiten zu erwarten, daß sich die Situation nicht entscheidend verbessern würde.

Bei der Probennahme in den einzelnen Laboratorien fiel auf, daß ein Großteil dieser Augenduschen in einer ungünstigen oder sogar komplett falschen Position installiert worden waren. So blockierten die Augenduschen häufig die Armhebel am Waschbecken, die in solchen Laboratorien gemäß den Richtlinien GUV 1617 auch vorgeschrieben sind; oder aber die Funktion von Desinfektionsmittelspendern wurde durch die ungünstige Position der Augenduschen blockiert. Dies führte dazu, daß der Einbau der Augenduschen andere wichtige Sicherheitseinrichtungen wie die Armhebel von Wasserhähnen oder Händedesinfektionsmittelspendern in ihrer Funktion behinderten oder aber sogar eine sachgerechte Anwendung dieser anderen Sicherheitsmaßnahmen unmöglich machte. So ergab sich die Situation, daß eine Sicherheitseinrichtung die andere behinderte oder sogar neutralisierte. Darüber hinaus waren Augenduschen oft auch an ganz ungünstigen Stellen im Labor oder sogar auf dem Flur installiert. Dies sind zwar Probleme, die nicht primär den Augenduschen anzulasten sind, sondern der fehlerhaften Installation. Aber auch bei Berücksichtigung aller dieser Faktoren erscheint es mir schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, die Augenduschen in solch einer Position zu installieren, wo sie zum einen optimal genutzt werden können, zum anderen die anderen Sicherheitsmaßnahmen nicht stören und drittens auch nicht im Bereich des Spritzwassers des Waschbeckens liegen, was dazu führen kann, daß die Auslässe der Augenduschen wiederum kontaminiert werden können.

Tabelle 3
Makroskopische Beschaffenheit von Wasser aus Augenduschen ohne Vorlauf

Optische Beurteilung des Wassers	Anzahl der Proben *n*	%
klar	61	49,2
leichte Trübung	26	20,9
stärkere Trübung	12	9,7
starke Trübung und Ausflockung	25	20,2

„Aus infektiologischer Sicht dürfte es deutlich günstiger und preiswerter sein, anstelle fest installierter Augenduschen bei Verspritzen oder Verätzen der Augen diese direkt mit reichlich Wasser aus dem Wasserhahn zu spülen."

Aus infektiologischer Sicht erscheint es daher deutlich günstiger und praxisgerechter zu sein, anstelle dieser Augenduschen den normalen Wasserhahn zu benutzen und im Falle eines Verspritzens oder einer Verätzung die Augen direkt mit reichlich Wasser aus dem Wasserhahn zu spülen. Da in diesen Laborbereichen ausschließlich Armhebelarmaturen installiert sind, kann der Wasserhahn auch sehr schnell geöffnet werden, ähnlich wie das Stellteil des Ventils bei der Augendusche. Da das Wasser aus solchen Wasserhähnen in der Regel Trinkwasserqualität hat und auch nicht mit Schmutz oder Rost belastet ist, ist dies aus infektiologischer Sicht eindeutig die bessere Lösung. Darüber hinaus erspart es auch den Einbau dieser sehr teuren Augenduschen und deren Wartung, die aber trotzdem keine Verkeimung verhindert.

Fazit

Die im Laborbereich vorgeschriebenen Augenduschen sind nach unseren Untersuchungen aufgrund der hohen Verkeimung und Schmutzbelastung aus infektiologischer Sicht problematisch. Wegen des häufig beobachteten falschen Einbaus behindern sie auch andere Sicherheitsmaßnahmen wie Armhebel von Wasserhähnen und Desinfektionsmittelspendern. Da mit den normalen Wasserhähnen mit Armhebelarmaturen in der Regel auch eine schnelle und unproblematische Spülung der Augen erfolgen kann und das Wasser hier in der Regel mikrobiologisch einwandfrei ist, sollte nach unserer Einschätzung der kostenintensive Einbau solcher Augenduschen und deren Betrieb nicht mehr gefordert werden.

Danksagung Der Autor dankt Frau Petra Schillemeit für die gute technische Assistenz.

Literatur

1. **Richtlinien für Laboratorien (GUV 16.17) Zentralstelle für Unfallverhütung und Arbeitsmedizin der Berufsgenossenschaften.** Ausgabe Oktober 1993
2. **Notdusch-Einrichtungen: Augenduschen DIN 12899 Teil 2**, Juli 1990
3. Wenzel R (Hrsg) (1997) **Prevention and control of nosocomial infections.** Williams & Wilkins, Baltimore
4. **Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe** (Trinkwasserverordnung – TrinkwV) vom 12.12.1990 (BGBl.I S. 2613)
5. O'Brien TP, Green WR (1997) **Eye infections: Conjunctivitis.** In: Mandell, Douglas, Bennett (eds) Principle and practice of infectious diseases. John Wiley & Sons, New York, pp 1103–1110
6. Stonecipher KG, Jensen HG, Kastl PR, Faulkner A, Rowsey JJ (1991) **Ocular infection associated with Comamonas acidivorans.** Am J Ophtalmol 112:46–49

Erratum

Primäre Kaiserschnittentbindung mit und ohne antiretrovirale Prophylaxe und Prävention der materno -fetalen Transmission von HIV-1

Bundesgesundheitsbl -Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz (1999) 42:569-576

In dem o.g. Beitrag ist dem Autor ein gravierender Fehler unterlaufen: Auf Seite 571 ist in der 3. Spalte unter AZT-Prophylaxe die Dosierung für die Neugeborenen zehn Tage i.v. (13 mg/kg QID) lebensgefährlich zu hoch angegeben. Die richtige Dosierung ist 1,3 mg alle 6 Stunden.

Wir bitten, diesen Fehler zu entschuldigen.

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 726–731 © Springer-Verlag 1999

K. Hammer · M. Rothkopf-Ischebeck · Chiron Behring, Liederbach

Impfentwicklungsland Deutschland?

Ärzte- und Patientenbefragungen zum Thema Impfen gelangen zu widersprüchlichen Ergebnissen

Zusammenfassung

Praktische Ärzte und Internisten empfinden die Impfsituation in Deutschland zum Großteil als unbefriedigend. Obwohl sie sich selbst die wichtigste Rolle beim Impfen zuschreiben, sehen sie die Ursachen für die niedrigen Impfzahlen vor allem in der Unwissenheit bei den Patienten, in der Angst vor der Spritze und in mangelhafter Compliance und Kontrolle. Um zu einem verbesserten Impfverhalten zu kommen, setzen die Ärzte vorwiegend auf positive Informationen in den Medien, aber auch auf die Kontrolle durch Behörden und Krankenkassen sowie die bessere Integration des Impfens in die Praxisorganisation. So lauten im Kern die Ergebnisse einer Untersuchung, die das Marktforschungsinstitut „Resultate" in Neu-Isenburg im Auftrag des Impfstoffherstellers Chiron Behring durchgeführt hat. Im Vergleich zu den Daten einer repräsentativen Patientenumfrage von 1995 lassen sich Übereinstimmungen finden: Tatsächlich sind die meisten Patienten schlecht informiert, insbesondere über die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen. Ein Drittel der Befragten besitzt keinen Impfausweis, wodurch die Kontrolle erschwert wird. Im Gegensatz zu den Annahmen der Ärzte existiert jedoch eine hohe Impfbereitschaft, während Angst kaum ein Impfhindernis darstellt. Für die überwiegende Mehrheit der Patienten ist der Arzt der erste Ansprechpartner bei Impffragen.

Schlüsselwörter

Impfverhalten · Impfraten · Impfstatus · Infektionskrankheiten · Compliance · Präventivmedizin · Impfmedizin · Epidemiologie · Gesundheitspolitik · Arzt-Patienten-Verhältnis

Schluckimpfung ist süß – Kinderlähmung ist grausam. Wer kennt den drastischen, aber wirksamen Slogan aus den sechziger Jahren nicht? Nach der erfolgreichen Einführung vieler Impfstoffe in den sechziger und siebziger Jahren und den Behandlungserfolgen bei bakteriellen Infektionskrankheiten mit Antibiotika galten Infektionskrankheiten als weitgehend besiegt. Mitte der achtziger Jahre setzte jedoch Ernüchterung ein: nicht nur neue (AIDS, Hepatitis C, BSE), sondern auch längst besiegt geglaubte Infektionskrankheiten wurden wieder zum Problem, nicht zuletzt durch zunehmende Mobilität wie Fernreisen und Einwanderung.

Deutschland stellt im internationalen Vergleich bezüglich der Zahlen vermeidbarer Infektionskrankheiten und Todesfälle unter den westlichen Industriestaaten eines der Schlußlichter dar. In Hinsicht auf die erreichten Impfraten ist es eher Entwicklungsland als Industrienation – obwohl in den letzten 15 Jahren mehr neue Impfstoffe entwickelt und zugelassen wurden als im gesamten Jahrhundert zuvor.

„In Hinsicht auf die erreichten Impfraten ist Deutschland eher Entwicklungsland als hochentwickelte Industrienation."

Was sind die Gründe für diese scheinbar paradoxe Situation? Laut der Untersuchung des Marktforschungsinstituts „Resultate", Neu-Isenburg, erklären fast zwei Drittel der befragten Mediziner (64%), die Zahl der Impfungen sei insgesamt gestiegen. 42% glauben, dies läge an der besseren Aufklärung der Patienten, 16 bzw. 15% denken, vermehrte Reisen bzw. positive Medienberichte seien die Ursache. Aber fast ebenso viele finden, daß immer noch zu wenig Standard- (62%) und Reiseimpfungen (57%) durchgeführt werden. Für bestimmte Krankheiten liegt der Anteil sogar noch deutlich höher: So sagen mehr als 80%, gegen Diphtherie werde zu wenig geimpft, bei Polio sind es über 70%, bei Hepatitis B und FSME noch mehr als 60%.

Klaus Hammer
Chiron Behring GmbH & Co., Postfach 11 63, D-65832 Liederbach

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 726–731 © Springer-Verlag 1999

K. Hammer · M. Rothkopf-Ischebeck

Germany - a developing country in terms of vaccination coverage? Contradictory results of a physicians' survey compared with a patients' survey regarding vaccination issues

Summary

General practitioners and internists are not satisfied with the current situation of vaccination in Germany. Claiming themselves that they have the most important role in vaccinating, they suggest the reasons for low vaccination rates to be due to patients' ignorance, fear of injection and lack of compliance and control. To improve the attitudes towards vaccination, the physicians mainly trust in positive information by the media. Moreover, control by the government authorities and health insurances, as well as a better integration of vaccination in the praxis organisation, are regarded to be helpful. These are the results of a survey carried out by the market research institute „Resultate", Neu-Isenburg, commissioned by Chiron Behring. Comparing these data with a representative patients' survey in 1995, certain correspondences can be found: Actually, most patients are poorly informed, particularly with regard to the necessity of booster vaccinations. A third of those surveyed has no vaccination certificates, which make control difficult. In contrast to the physicians' perception, however, a very high percentage of patients is willing to be vaccinated, and fear of vaccination is rarely an obstacle. In addition, for the majority of patients the physician is the most important person to be consulted in vaccination issues.

Key words

Attitude towards vaccination · Vaccination rates · Vaccination status · Infectious diseases · Compliance · Preventive medicine · Vaccination medicine · Epidemiology · Health policy · Relation between physician and patient

Material und Methoden

Ärztebefragung

Im Auftrag von Chiron Behring befragte das Meinungsforschungsinstitut „Resultate", Neu-Isenburg, 101 Ärzte aus den alten Bundesländern, 70 Praktiker und 31 Internisten. Sie waren etwa gleich verteilt nach den Kriterien Nord/Süd, mehr bzw. weniger als 50 Standardimpfungen pro Quartal und Alter. Die durchschnittliche Praxisgröße betrug 1000 Scheine pro Quartal. Alle Ärzte waren eher Impfbefürworter. Zunächst wurden explorative Interviews in Hamburg und München durchgeführt, im März 1998 sechs Pretests in München (Prüfung der Fragebogen auf Plausibilität und Durchführbarkeit), im April 1998 Face-to-face-Interviews mit Fragebogen.

Themen der Befragung waren:

1. Wie viele und welche Impfungen pro Quartal in der Praxis?
2. Ursachen: Was fördert, was behindert Impfen?
3. Lösungen, um daran etwas zu ändern
4. Ängste und Informationen der Patienten
5. Geht die Initiative zum Impfen vom Arzt oder vom Patienten aus?
6. Aufgaben der Helferinnen
7. Aktivitäten in der eigenen Praxis
8. Kombination mit anderen Präventionsmaßnahmen
9. Zahl der selbst gesehenen Erkrankungen und Einschätzung der Häufigkeit der Erkrankungen in Deutschland.

Patientenbefragung

1708 Personen in den alten Bundesländern wurden von Dezember 1994 bis Februar 1995 im Auftrag der damaligen Behringwerke AG zu ihrem Impfverhalten befragt. Beauftragtes Forschungsinstitut für die repräsentative Stichprobe war Dallinger und Partner, München. An der schriftlichen Umfrage nahmen gleich viel Männer wie Frauen im Alter zwischen 20 und 89 Jahren teil, das Durchschnittsalter betrug 52 Jahre. Themen waren unter anderem: Einstellung und Bereitschaft zum Impfen, Überprüfung des Impfschutzes, Anlaß zur Impfung, gegen welche Krankheiten, auf wessen Rat hin wurde geimpft.

Ergebnisse

Auf die Frage an die Ärzte, wo die Ursachen für die schlechten Impfraten zu suchen sind, fällt mit großem Abstand am häufigsten die spontane Antwort Unwissenheit und Angst (über 40% der Nennungen), dann folgen Vergeßlichkeit, fehlende Compliance und Kontrolle mit insgesamt über 20% (s. Abb. 2). Nach Ansicht der Ärzte liegen als Hinderungsgrund Informationsdefizite bei den Patienten an erster Stelle vor den Ängsten: Fast zwei Drittel der Befragten antworten auf die direkte Frage, daß die Patienten schlecht informiert seien und sich deshalb zu wenig impfen ließen. Im einzelnen glauben über 90%, daß mangelndes Wissen über die Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen verantwortlich dafür sei. Mehr als 80% machen Unwissenheit bei Auslandsreisen aus, über zwei Drittel denken, die Patienten seien schlicht desinteressiert.

„Nach Ansicht der Ärzte stehen Informationsdefizite und Ängste auf Seiten der Patienten als Impfhindernisse an erster Stelle."

Bei offener Fragestellung, welche Ängste genau ihrer Ansicht nach bei den Patienten zugrunde liegen, nennt fast die Hälfte die Angst vor Nebenwirkungen, weniger als ein Drittel die Angst vor der Spritze. Diese Einschätzung wird durch die vorgegebenen Antworten im Fragebogen noch deutlicher: Fast drei Viertel glauben, daß die Patienten sehr häufig oder häufiger Angst vor Nebenwirkungen haben, mehr als die Hälfte erklärt, oft sei die Angst vor der Spritze ausschlaggebend dafür, daß die Patienten sich nicht impfen lassen. Über 40% nennen als Grund die Angst vor Folgeschäden (Abb. 3).

Mit den Angaben zu den Impfhindernissen korrespondieren die Spitzenreiter der spontanen Aussagen der Ärzte zur Förderung des Impfens. Auch hier stehen Information und Aufklärung an

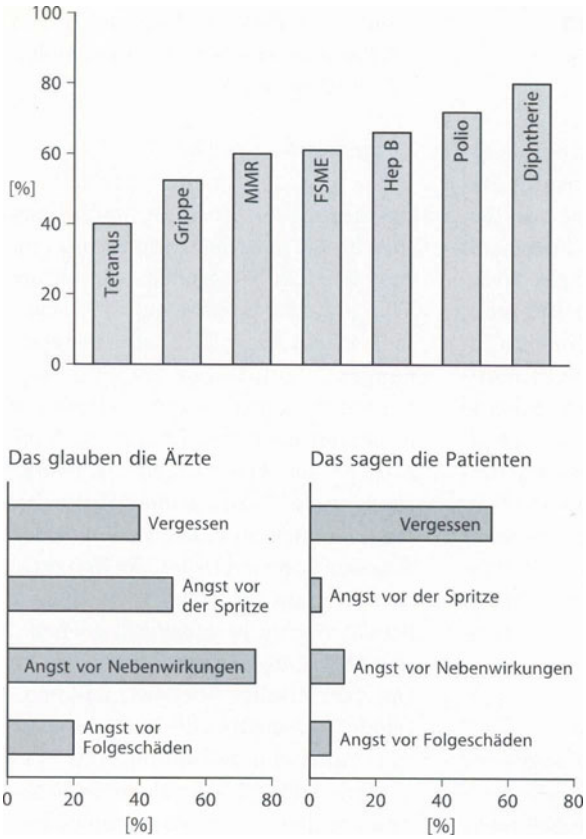


Abb. 1 ◀ **...% der Ärzte meinen, gegen diese Krankheiten werde zu wenig geimpft**

Abb. 2 ◀ **Ursachen fürs Nichtimpfen**

erster Stelle, laut einem Fünftel der Befragten durch die Medien, laut einem Sechstel die Ärzte selbst, Behörden und Krankenkassen nennt nicht einmal jeder zehnte Arzt. Die Antworten in bezug auf die Gegenmaßnahmen zur geringen Impfhäufigkeit sprechen eine noch deutlichere Sprache: Fast zwei Drittel denken, daß Aufklärung und Information den Patienten helfen. Alle anderen Angaben liegen jeweils deutlich unter 10%. Bei der offenen Frage, wer denn informieren und aufklären sollte, denkt über die Hälfte, die Medien müßten dies leisten, nur knapp jeder zweite Mediziner glaubt, es wäre auch seine Aufgabe.

Im Zusammenhang mit dem hohen Stellenwert von Aufklärung und Information ist es interessant, wen die Ärzte für das Impfverhalten der Patienten im allgemeinen verantwortlich machen. Die größte Verantwortung für das Impfverhalten der Patienten tragen die Ärzte nach ihrer eigenen Einschätzung selbst. Das finden knapp 40%, während nur etwa jeder vierte Arzt denkt, die Patienten seien für sich selbst verantwortlich – mehr als doppelt soviel wie diejenigen, die jeweils die Medien, Krankenkassen und staatliche Institutionen in die Pflicht nehmen (Abb. 4).

Wenn man zu den spontanen Angaben, wer aufklären und informieren sollte, die vorgegebenen Antworten zu den impffördernden Maßnahmen hinzuzieht, ergeben sich weitere Kontraste: 99% der Ärzte erwarten von positiven Medienberichten einen Anstieg der Impfraten. Fast die gleiche Zahl von Medizinern glaubt, daß regelmäßige Impfaufrufe durch Behörden sowie die Kopplung von Impfungen an andere Präventionsmaßnahmen dafür sorgen, daß sich mehr Menschen impfen lassen. Diese Kopplung praktiziert aber nicht einmal jeder zweite, obwohl sogar neun von zehn befragten Ärzten sicher sind, die Kopplung von Impfungen an Jugenduntersuchungen wäre hilfreich, etwas weniger sehen das ähnlich beim Check-up 35. Von der Angliederung an die Krebsvorsorge versprechen sich noch knapp zwei Drittel mehr Impfungen.

„Ärzte erwarten vor allem von Medien, Behörden und Krankenkassen Maßnahmen zur Verbesserung der Impfsituation; Beiträge, die sie selbst leisten könnten, werden dagegen kaum erkannt und realisiert."

Den vorgegebenen Lösungsvorschlägen außerhalb ihres Verantwortungsbereichs stimmen viele Ärzte zu, aber es gibt auch Vorbehalte. Über 80% denken, einheitliche Richtlinien helfen, fast genauso viele sind der Auffassung, es ließen sich mehr Menschen impfen, wenn es kostenlos wäre. Aber nur 75% glauben, daß eine Impfverpflichtung mehr Patienten veranlaßt, sich impfen zu lassen. Und jeder zweite Arzt lehnt Pflichtimpfungen ab.

Fragt man die Ärzte nach den Umständen aus ihrer Praxis, die mehr Impfungen verhindern, erklären drei Viertel spontan, daß sie einfach nicht daran denken. Noch fast zwei Drittel begründen die wenigen Impfungen von der

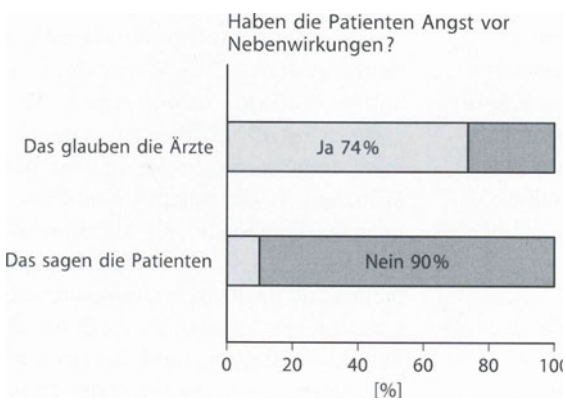


Abb. 3 ◀ **Gegenüberstellung der Angst**

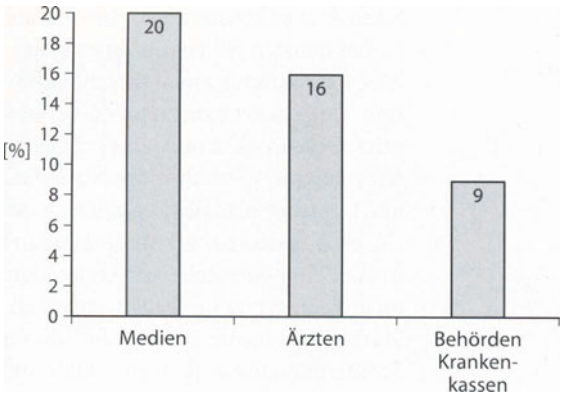


Abb. 4 ◀ **... % der Ärzte meinen, Informationen und Aufklärung seien die Aufgaben von ...**

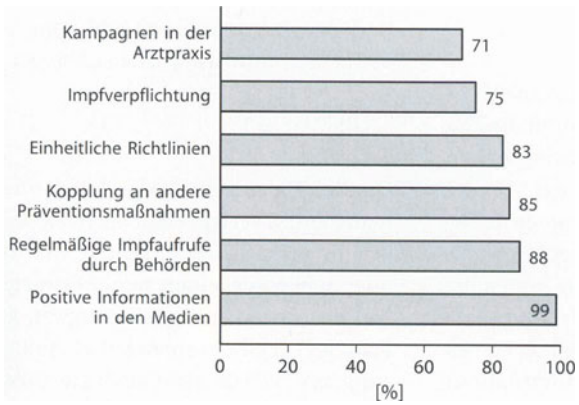


Abb. 5 ◀ **Maßnahmen, die die Durchführbarkeit von Impfungen fördern. Zustimmung der Ärzte in Prozent**

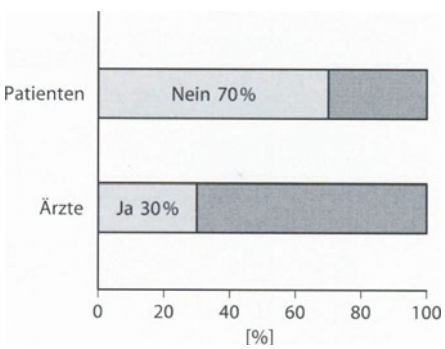
Ärzteseite her damit, daß es keine Verbindung zur Konsultation gibt. Und nur etwas weniger ergänzen, daß die Arzthelferinnen den Impfstatus der Patienten selten bis überhaupt nicht überprüfen noch den Arzt informieren oder den Patienten erinnern – obwohl fast zwei Drittel der Arzthelferinnen eine Weiterbildung zum Impfen absolviert haben. Aber über 80% stimmen zu, daß das Impfen als Serviceleistung auch ein Mittel ist, um Patienten stärker an die Praxis zu binden (Abb. 5).

Was die oft frappierenden Unterschiede betrifft, die zwischen der Zustimmung zu vorgegebenen Antworten und den eher indifferenten spontanen Aussagen bestehen, so müssen einige Fragen offen bleiben. Interessant ist es aber zu klären, inwieweit die Einschätzungen der Ärzte sich mit den Erfahrungen und Einstellungen ihrer Patienten decken.

Im Vergleich zu den Ergebnissen einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage, die die damaligen Behringwerke Anfang 1995 an das Marktforschungsinstitut Dallinger und Partner, München, in Auftrag gaben, lassen sich Übereinstimmungen, aber auch Diskrepanzen finden. Über 70% der Patienten erklärten, daß die Ärzte die Routinetermine nicht dazu nutzen, den Impfschutz der Patienten zu überprüfen. Wenn sie sich aber impfen ließen, ging die Initiative zu 70% von den Ärzten aus. Das entspricht genau den Angaben der Ärzte (s. Abb. 6). Auch wenn es um die Gründe des unbefriedigenden Impfschutzes geht, kann die Patientenbefragung die Einschätzung der Ärzte bestätigen. Unwissenheit und schlechte Information der Patienten stehen eindeutig im Vordergrund: Trotz eines schlechten Impfstatus glauben vier Fünftel der Bevölkerung fälschlicherweise, sie seien ausreichend vor Infektionskrankheiten geschützt. Die Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen ist mehr als der Hälfte der Befragten offenbar nicht bewußt.

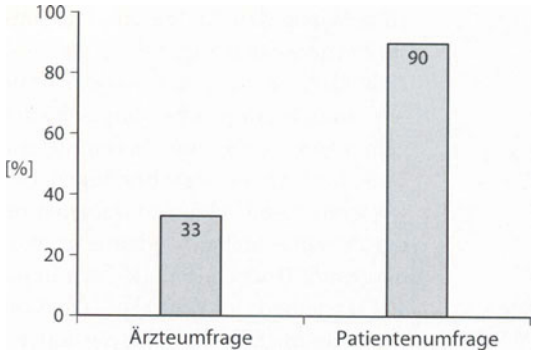
Von der vielzitierten „Impfmüdigkeit" kann aber keine Rede sein: Über 90% der Bevölkerung hielten es in jedem Fall für gut, von ihrem Arzt oder der Krankenkasse zu einer Impfung aufgefordert zu werden – wenn eine solche fällig sei. Entgegen der Meinung von zwei Dritteln der befragten Ärzte sind die Patienten also alles andere als indifferent gegenüber dem Impfen (s. Abb. 7).

Um deutlicher zu sehen, wo genau die Informationsdefizite liegen, lohnt ein weiterer Blick auf die Zahlen. Dabei stößt man auf Widersprüche zwischen dem Wissen darüber, wie gefährlich bestimmte Krankheiten sind, und dem Empfinden, davon selbst bedroht zu sein: 71% der befragten Patienten haben von Diphtherie-, Cholera- und Polio-Epidemien im Ausland gehört und sehen auch eine Gefahr für Deutschland, aber 80% fühlen sich vor diesen Krankheiten in Deutschland sicher.



Frage an die Ärzte: „Haben Sie Ihre Patienten schon einmal auf Impfungen angesprochen?"

Abb. 6 ◀ **Gegenüberstellung der Impfansprache**



33% der Ärzte meinen, die Patienten seien an einer Impfung interessiert

90% der Patienten würden einer Aufforderung zum Impfen nachkommen

Abb. 7 ◀ **Gegenüberstellung zur Impfbereitschaft**

„Über 90% der Bevölkerung würden es begrüßen, wenn sie rechtzeitig von ihrem Arzt oder ihrer Krankenkasse auf notwendige Impfungen hingewiesen würden."

Vor allem die Bedrohung durch Diphtherie ist im Bewußtsein der Studienteilnehmer unterrepräsentiert. Bei der Frage, wogegen sie sich impfen ließen, wurde diese Krankheit nur von 5% genannt – obwohl sie zu den Routine-Auffrischimpfungen gehört wie Polio und Tetanus. Die Ärzte liegen mit ihrer Meinung offensichtlich richtig, besonders gegen Diphtherie werde zu wenig geimpft.

Auffällig groß sind die Unterschiede zwischen den Angaben der Ärzte und der Patienten allerdings darin, welche Bedeutung der Angst beigemessen wird. Nur jeder zehnte Erwachsene gab Angst vor Nebenwirkungen als Grund an, sich nicht impfen zu lassen, Angst im allgemeinen nicht einmal 5%. Und von denen, die sich schon mal impfen ließen, würde sich die überwiegende Mehrheit (83%) auch wieder impfen lassen, wobei die Bereitschaft jedoch mit zunehmendem Alter sinkt. Das meiste Vertrauen beim Thema Impfen haben drei Viertel der Patienten laut eigenen Angaben übrigens zum Arzt, alles andere rangiert unter ferner liefen. Daß die Ärzte in hoher Übereinstimmung argumentieren, die Kontrolle des Impfausweises allein sei schon problematisch, ist durchaus verständlich: Nur zwei Drittel der befragten Patienten gaben an, überhaupt einen Impfausweis zu besitzen. Ab einem Alter von 30 Jahren nimmt die Zahl derer, die einen Impfausweis haben, noch drastisch ab – bei den 20- bis 29jährigen sind es immerhin 90%. Tatsächlich gab fast ein Drittel (29%) der Patienten an, daß sie ihren Impfstatus noch nie haben überprüfen lassen – die Hälfte von ihnen hat es einfach vergessen. Bei den 54%, die ihren Impfstatus in den letzten zehn Jahren kontrollieren ließen, bleibt unklar, ob dies vollständig erfolgt ist.

Zusammengenommen kann man davon ausgehen, daß routinemäßige Auffrischimpfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Polio nur bei 10 bis 30% durchgeführt werden. Stellt man die mutmaßlichen Zahlen von Erstimpfungen (60% derer, die sich an ihre letzte Impfung erinnern konnten) und Auffrischimpfungen (18%) gegen Tetanus gegenüber, wird besonders deutlich: Wenn ein konkreter Anlaß dazu besteht, einen Arzt zu konsultieren – bei Tetanus in den meisten Fällen die Verletzung –, ist eine Impfung am wahrscheinlichsten. Umgekehrt kann man davon ausgehen, daß sich kaum einer dagegen wehren wird, wenn ihm der Nutzen einer Impfung plausibel gemacht wird. Ungeachtet dessen, warum sich jemand impfen läßt – die Rolle des Arztes kann nicht hoch genug bewertet werden. Die Studienteilnehmer hörten bei dieser Schutzmaßnahme in erster Linie auf ärztlichen Rat (Tetanus 66%, Diphtherie 52%, Polio 37% und Grippe 51%). Eine Ausnahme sind lediglich die Hepatitis-B-Impfungen, die zu 25% vom Arbeitgeber veranlaßt wurden (Abb. 8).

Diskussion

Die Zahlen zeigen: Weder Angst noch mangelndes Vertrauen in die Ärzte stellen ein wesentliches Impfhindernis dar oder schrecken einen nennenswerten Teil der Bevölkerung vom Impfen ab. Statt dessen gibt es einen hohen Aufklärungsbedarf. Das sieht auch ein Großteil der Mediziner so. Doch reicht es nicht aus, diese Aufgabe den Medien zuzuschieben. Vielmehr ist der eigentliche Ort dafür die Arztpraxis. Das läßt sich jedenfalls aus den Angaben der Patienten herauslesen. Denn selbst bei den Antworten zur Überprüfung des Impfstatus machen sich Wissensdefizite auf Seiten der Patienten bemerkbar. Die Patienten erwarten also die Aufklärung durch den Arzt, der Arzt jedoch sieht diese Aufgabe vielfach bei den Medien. Wenn es stimmt, daß 85% der befragten Patienten mindestens einmal im Jahr ei-

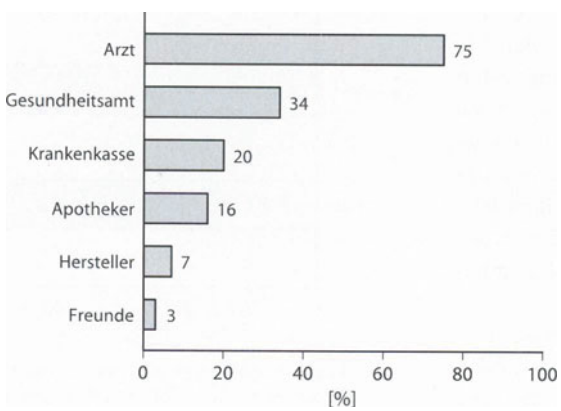


Abb. 8 ◀ **Frage an die Patienten: Zu wem haben Sie großes Vertrauen bei Impfungen?**

ne Arztpraxis aufsuchen, dann ist ein sehr hoher Anteil der Bevölkerung über ihren Arzt für Impffragen erreichbar. Wie und in welchem Maß der Arzt in Zukunft die Initiative ergreifen wird und mit welchen Maßnahmen Behörden und Krankenkassen ihn dabei unterstützen, das kann die Impfsituation in Deutschland ganz entscheidend beeinflussen.

„Es gibt auf Seiten der Bevölkerung einen hohen Aufklärungsbedarf in Hinblick auf Impfungen – der geeignetste Ort für diese Aufklärung wäre die Arztpraxis."

Schließlich ist es paradox: Impfungen sind die anerkannt effektivste und preiswerteste Methode, Krankheiten zu verhindern. Durch das günstige Verhältnis von Kosten zu Nutzen bilden sie einen wesentlichen Beitrag zur Senkung der Kosten im Gesundheitswesen. Insbesondere Kinder- und Jugendärzte haben durch ein breitgefächertes Impfprogramm viele Erkrankungen zurückgedrängt: Kinderlähmung, Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Masern, Mumps, Röteln sowie zunehmend Hepatitis B. Einige Erkrankungen könnten durch konsequente Impfung heute allerdings schon eliminiert sein: z.B. Polio und MMR.

Fazit für die Praxis

Gerade die Auswertung beider Studien zeigt, wohin die Reise gehen muß, wenn das Ziel der Erhöhung der Durchimpfungsraten von Erwachsenen in Deutschland erreicht werden soll. In einer Zeit, in der alles gespeichert wird, selbst jeder noch so kleine Verkehrsverstoß im Flensburger Register, ist es ein Unding, daß der Impfstatus und notwendige Auffrischimpfungen schlicht vergessen werden können. Ganz zu schweigen von der Tatsache, daß der Bevölkerung im Kommunikationszeitalter die entsprechenden Informationen nicht zur Verfügung stehen. Andererseits tragen diejenigen eine besondere Verantwortung, die dieses Wissen haben: Gesundheitsbehörden wie Krankenkassen und die Ärzte. Von ihrer Zusammenarbeit hängt es maßgeblich ab, das Impfen zum Routinethema im Praxisalltag werden zu lassen. Für die Praxis lassen sich konkret folgende Punkte ableiten:

- **Es empfiehlt sich, Impfungen an andere Präventionsmaßnahmen zu koppeln, insbesondere an Jugenduntersuchungen, den Check-up 35, aber auch an die Krebsvorsorge.**
- **Die Tatsache alleine, daß Arzthelferinnen zum Thema Impfen ausgebildet sind, reicht offenbar nicht aus. Auch hier liegt es am Arzt, die Kontrolle des Impfstatus als festen Bestandteil in der Organisation seiner Praxis einzubeziehen.**
- **Bei Erstimpfungen sollte verstärkt darauf hingewiesen werden, daß ein langfristiger Impfschutz nur durch Auffrischungsimpfungen gewährleistet ist. Hier wäre ein Vermerk im Krankenblatt sinnvoll, so daß der Arzt den Patienten zur gegebenen Zeit erinnern kann.**
- **Um die Patienten auf das Thema Impfen hinzuweisen und ein Informationsangebot zur Verfügung zu stellen, eignen sich Aushänge in der Praxis und ausgelegtes Informationsmaterial.**

Buchbesprechung

Hrsg.: P. Dominiak, S. Harder, M. Paul, T. Unger

Goodman & Gilman Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie

9. Aufl.; Frankfurt: McGraw-Hill Medica, 1998. 1721 S., (ISBN 3-89028-850-2), geb., DM 289,–

Seit vielen Jahren zählt das englisch-sprachige Lehrbuch „Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics" zu den internationalen Standardwerken der Pharmakologie. Erstmalig wurde nun das Original, das in der aktuellen, neunten Auflage vorliegt, in die deutsche Sprache übertragen.

Das Lehrbuch umfaßt das gesamte Spektrum der Pharmakologie. In siebzehn Kapiteln auf 1721 Seiten werden die allgemeine, spezielle und klinische Pharmakologie beschrieben. Die Kapitel behandeln nicht nur die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der jeweiligen Medikamente, sondern stellen häufig auch Arzneimittelinteraktionen oder die physiologischen bzw. pathophysiologischen Grundlagen für die Pharmakotherapie dar. Ein besonderer Schwerpunkt des Lehrbuchs liegt auf dem therapeutischen Fortschritt, der durch neu-zugelassene Medikamente oder sich noch in der Entwicklung befindliche, erreicht werden kann. So widmet sich das Lehrbuch auch dem aktuellen Thema der Gentherapie oder Serotonin- Agonisten und -Antagonisten. Die Geschwindigkeit, mit der heute neue Erkenntnisse gewonnen werden, veranlaßten die Autoren des Originals zu Ende eines Kapitels mit einem Ausblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten zu schließen.

Die deutsche Ausgabe beschränkt sich nicht nur auf die Übersetzung des amerikanischen Originals, sondern ist an die Belange des deutschen Arzneimittelmarktes adaptiert: Medikamente, die in der Originalausgabe nicht erwähnt, aber in Deutschland verschrieben werden, sind in der deutschen Ausgabe in einer Anmerkung der Herausgeber hervorgehoben. In speziellen Anhängen werden u.a. die Grundsätze der Verschreibung von Arzneimitteln in Deutschland dargestellt oder sämtliche im Buch erwähnten Substanzen mit dem Handelsnamen der Originalpräparate aufgeführt sowie wichtige Internet-Adressen aufgelistet.

Insgesamt ist das Lehrbuch in einer gut verständlichen und didaktisch sehr ansprechenden Form geschrieben. Es ist außerordentlich zu begrüßen, daß der Goodman & Gilman jetzt auch in deutscher Sprache vorliegt. Die ohnehin schon große Verbreitung dieses Standardwerkes wird sicherlich dadurch weiter steigen. Zielgruppe sind dabei nicht nur Studentinnen und Studenten der Medizin, sondern praktisch alle Mediziner, die sich umfassend über die aktuelle Pharmakotherapie informieren wollen.

M. Feuring (Mannheim)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 732 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

♦ Hepatitis-C-Infektion bei Schimpansen: Ergebnisse der Inokulation mit einem infektiösen Klon

Die ausgeprägte Variabilität des Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Genoms erschwert das Studium der molekularen und immunologischen Mechanismen, die für eine Persistenz des Virus und somit für die Entwicklung einer chronischen HCV-Infektion verantwortlich sein könnten. Der Arbeitsgruppe um Charles Rice an der Washington University School of Medicine in St. Louis gelang es 1997, einen infektiösen HCV-Klon zu etablieren, womit erstmals ein genau definiertes Inokulum für Tierversuche zur Verfügung stand. Schimpansen wurden intrahepatisch mit HCV-RNA infiziert, die man durch Transkription von diesem cDNA-Klon gewonnen hatte [1]. In der Zwischenzeit liegen erste Ergebnisse über den Verlauf der Infektion bei den experimentell infizierten Schimpansen vor [2]. Die Tiere entwickelten eine klassische HCV-Infektion. HCV-RNA war im Serum ein bis zwei Wochen nach der Inokulation nachweisbar; maximale Titer stellten sich mit mehr als 10^6 Kopien/ml 14 bzw. neun Wochen nach der Infektion ein. Die bei den Schimpansen gemessenen Alaninaminotransferase-Aktivitäten korrelierten mit den HCV-RNA-Werten. Antikörper gegen HCV traten nach 13 bis 15, beim zweiten Tier nach zehn bis elf Wochen auf, doch blieben beide Schimpansen virämisch und es entwickelte sich eine chronische HCV-Infektion.

Besondere Beachtung wurde bei den Untersuchungen der hypervariablen Region 1 (HVR 1) des HCV-Genoms geschenkt. Es handelt sich hierbei um einen kurzen N-terminalen Abschnitt des viralen Hüllproteins E2, der offenbar einem hohen Selektionsdruck unterliegt. In diesem Abschnitt des Genoms auftretende Mutationen könnten Virusvarianten entstehen lassen, die vom Immunsystem des Wirts nur noch ineffektiv erkannt werden. Die bei den experimentell infizierten Schimpansen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesenen HVR 1-Sequenzen zeigten insgesamt eine nur geringe Variabilität. Bei einem Tier war diese Genom-Region auch 60 Wochen nach der Inokulation des infektiösen HCV-Klons noch frei von jeglichen Aminosäureaustauschen. Es fanden sich hier, benachbart zur HVR 1 gelegen, bei der Mehrzahl der Isolate lediglich zwei Substitutionen in der Signalsequenz des E1-Hüllproteins. Der zweite Schimpanse wies ab der 51. Woche nach Infektion in HCV-Isolaten aus dem Serum, der Leber und auch peripheren mononukleären Zellen einen Aminosäureaustausch im Bereich der HVR 1 auf. Über das gesamte, etwa 9500 Nukleotide umfassende HCV-Genom betrachtet, gab es bei beiden Tieren 60 Wochen nach der Inokulation keine übereinstimmenden Mutationen.

Die erhobenen Ergebnisse zeigen, daß eine Inokulation mit einem infektiösen HCV-Klon bei Schimpansen eine Infektion hervorruft, die der nach Gabe HCV-haltigen Serums vergleichbar ist. Das Virus persistierte, obwohl es nicht zu gehäuften Mutationen in der HVR 1 kam, denen bislang wesentliche Bedeutung bei der Entstehung sogenannter „Immun-Escape-Mutanten" beigemessen wurde. Die im Verlauf der Infektion beobachteten Mutationen lagen vor allem innerhalb der Hüllproteine E1 und E2 sowie der Nichtstruktur-Proteine 3 und 5. Da sie allerdings nicht mit den schon zuvor im HCV-Genom beschriebenen B- und T-Zell-Epitopen übereinstimmten, bleibt zu klären, inwieweit sie tatsächlich zur Persistenz des Virus in den experimentell mit einen HCV-Klon infizierten Schimpansen beitragen.

Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight K, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM (1997) **Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA.** Science 277: 570–574

Major ME, Mihalik K, Fernandez J, Seidman J, Kleiner D, Kolykhalov AA, Rice CM, Feinstone SM (1999) **Long-term follow-up of chimpanzees inoculated with the first infectious clone for hepatitis C virus.** J Virol 73: 3317–3325

Dr. R. S. Roß
Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 9 • September 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts
Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern. Überarbeitete Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI 734

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts
Hepatitis B – Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte 735

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes. 199. Mitteilung 740

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes
Einstufung wassergefährdender Stoffe 744

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 734 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Anforderungen an RLT-Anlagen in Krankenhäusern

Überarbeitete Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI

Einige kritische Nachfragen, für die sich das Robert Koch-Institut bedankt, haben die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention veranlaßt, die in der Ausgabe 7/1999 (S. 612) des Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz getroffene Aussage zu präzisieren. Nachfolgend die korrigierte Fassung, die die erste ersetzt:

8 Raumlufttechnische (RLT) Anlage
Sofern RLT-Anlagen erforderlich sind, sind sie unter Beachtung der DIN 1946 Teil 4 auszuführen.

Der übrige Text zu diesem Punkt wurde gestrichen. Hierzu werden u.a. folgende Begründungen gegeben:

Begründung für die Streichung des Satzteiles „z.B. Krankenräume für Patienten der Gruppe A 2 zur Raumklasse I":
Die Notwendigkeit von RLT-Anlagen ist unter klimaphysiologischen und infektionspräventiven Gesichtspunkten zu prüfen. In der Intensivtherapie sind infektionspräventive Gründe für eine RLT-Anlage u.a. vorwiegend dann gegeben, wenn Patienten aufgrund einer hochgradigen Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für aerogene Infektionen mit ubiquitär in der Luft vorkommenden Erregern tragen. Die Bettenzimmer für die Betreuung dieser Patienten werden in der Regel der Raumklasse I zugeordnet.

Für Patienten der Gruppe A2 (z.B. Langzeitbeatmete) besteht dieses aerogene Infektionsrisiko nicht, so daß, wenn aus klimaphysiologischen Gründen eine RLT-Anlage für notwendig erachtet wird, entgegen der bisherigen Empfehlung eine zweistufige Filterung der Zuluft ausreicht (Raumklasse II).

Begründung für die Streichung des Satzes: „Andere als DIN 1946 Teil 4 ausgelegte RLT-Anlagen sind nicht zulässig."
Vor dem Hintergrund der im Jahr 1998 erfolgten inkonsequenten Überarbeitung der DIN 1946 Teil 4 ist diese Klarstellung erforderlich.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 735–739 © Springer-Verlag 1999

Hepatitis B – Erkennung, Behandlung und Verhütung

Merkblatt für Ärzte**

Die Hepatitis B ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt. Weltweit haben nach Angaben der WHO etwa zwei Milliarden Menschen eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgemacht. Eine sehr hohe Zahl von neu Infizierten ist nach wie vor zu verzeichnen, obwohl seit Anfang der 80er Jahre für die Hepatitis B ein Impfstoff mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung steht.

Die erhebliche gesundheitspolitische Bedeutung der Hepatitis B ergibt sich in erster Linie aus den Folgen einer chronischen Infektion, insbesondere der Entwicklung einer Leberzirrhose und des Leberzellkarzinoms. In der Bundesrepublik Deutschland gehen Schätzungen, unabhängig von der jährlich nach BSeuchG gemeldeten Zahl von ca. 5.000 bis 7.000 Erkrankungen, von etwa 50.000 Neuinfektionen pro Jahr (STIKO) aus.

1 Erreger

HBV ist ein kleines DNA-Virus, das zur Familie der Hepadnaviridae gehört. Die Virushülle besteht im wesentlichen aus dem Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg), das für den serologischen Nachweis einer Infektion von Bedeutung ist. Es sind sechs verschiedene Genotypen und mehrere HBsAg-Typen bekannt, deren Verbreitung in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich ist. Die Feindifferenzierung kann für die Aufdeckung von Infektionswegen bzw. -ursachen von großem Nutzen sein. Das Virus verfügt über eine hohe Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen ebenso wie über eine hohe Resistenz gegen Desinfektionsmittel. Schutz- und Hygienemaßnahmen müssen dem Rechnung tragen.

2 Vorkommen/Verbreitung

Das Hepatitis-B-Virus ist weltweit verbreitet. 5 bis 7% der Weltbevölkerung, das sind ca. 350 Millionen Menschen, sind chronisch mit dem HBV infiziert. Pro Jahr wird mit bis zu einer Million Todesfällen durch HBV-bedingte Leberzirrhose und Leberzellkarzinom gerechnet.

Zwischen <0,1% in Nordwesteuropa (Skandinavien, GB) und bis zu 8% in Osteuropa/Südeuropa sind Träger des Hepatitis-B-Virus. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt der Anteil chronischer HBsAg-Träger 0,3 bis 0,8%. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung, ergibt sich daraus eine Zahl von 250.000 bis 650.000 Personen. Der Anteil derer, die sich im Laufe ihres Lebens irgendwann einmal mit HBV infiziert haben, kann mit ca. 6% angegeben werden.

3 Infektionsweg/Übertragung

HBV-Infizierte bilden das Erregerreservoir. Vor allem symptomarm oder symptomlos chronisch Infizierte können eine Infektionsquelle darstellen, da der Erreger jahrzehntelang im Blut zirkulieren kann. HBV erreicht insbesondere im Serum eine hohe Konzentration (bis zu 10^9/ml). Es ist aber auch in Speichel, Tränenflüssigkeit, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut und Colostrum enthalten, wenngleich in wesentlich geringeren Konzentrationen.

In den westlichen Industriestaaten gilt die Hepatitis B in erster Linie als Erkrankung bestimmter Risikogruppen (z.B. i.v.-Drogenabhängige, Homosexuelle, Prostituierte; siehe auch STIKO-Empfehlungen). Aber auch in der „Normalbevölkerung" kommt es zu einer erheblichen Zahl von Infektionen, hauptsächlich durch sexuelle Übertragung und vertikale Transmission.

* An dieser Abfassung des Merkblattes waren beteiligt: Dr. T. Berg (Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität Berlin, Abt. für Innere Medizin und Poliklinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie), Prof. Dr. W. Jilg (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg), Prof. Dr. W. H. Gerlich (Institut für Medizinische Virologie, Gießen).

** Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Deutschen Ärzte-Verlages, Köln. Zu beziehen bei Deutscher Ärzte-Verlag, Postfach 40 02 65, 50832 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut) unter der Bestell-Nr. 60060. Mindestabnahme 25 Exemplare. Der Bezug eines einzelnen Merkblattes ist nicht möglich, jedoch über Internet aufzurufen und auszudrucken: http://www.aerzteverlag.de.

In Deutschland, einem Land mit mäßig hoher Prävalenz, ist gegenwärtig die sexuelle Übertragung (hetero- und homosexuell) wahrscheinlich der wichtigste Übertragungsweg. Schätzungen zufolge hat die sexuelle Übertragung hierzulande einen Anteil von 60 bis 70%. Hierfür spricht auch die Altersverteilung der Erkrankten. Ein Großteil der akuten Hepatitis-B-Erkrankungen ist der Gruppe der jungen Erwachsenen zuzuordnen. Bei männlichen Homosexuellen findet sich eine erhöhte Inzidenz. In den 80er Jahren ging die Zahl der Neuerkrankungen bei Homosexuellen jedoch zurück. Das ist in erster Linie auf Kondomgebrauch, in der Folge des Auftretens von HIV, vielleicht auch auf die Hepatitis-B-Impfung zurückzuführen. Hingegen ist eher eine Zunahme für Heterosexuelle mit mehreren gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Partnerschaften zu verzeichnen. Untersuchungen, die bei Prostituierten vorgenommen wurden, zeigten ein erhebliches Infektionsrisiko für diesen Personenkreis. Von Bedeutung für die HBV-Morbidität werden auch künftig aus Endemiegebieten einreisende Personen sein, ebenso wie Urlaubsreisende, die HBV im Ausland durch sexuelle Kontakte erwerben.

Patienten, die Blut oder Blutprodukte erhielten (insbesondere Hämophilie-Patienten), waren in der Vergangenheit besonders großen Risiken ausgesetzt. Die Gefahr einer HBV-Übertragung auf diesem Wege hat sich in den letzten Jahren mit der Weiterentwicklung der Nachweissysteme zur Testung der Spender und durch effektive Inaktivierungsverfahren entscheidend verringert. Heute wird das Restrisiko bei Transfusionen mit ca. 1:50.000 bis 1:200.000 pro Spende angegeben. Hinzu kommt, daß ehemals aus humanem Ausgangsmaterial hergestellte Arzneimittel seit einigen Jahren zunehmend durch gentechnisch erzeugte Präparate ersetzt wurden.

Die Hepatitis B ist in Deutschland auch gegenwärtig noch die häufigste und wichtigste Berufskrankheit im Gesundheitsdienst, vor der Tuberkulose, der Hepatitis A und C. HBV-Marker wurden bei 20 und mehr Prozent ungeimpfter Mitarbeiter nachgewiesen. Neben Ärzten und dem Pflegepersonal in Kliniken zählen auch bestimmte Patientengruppen, beispielsweise von Dialysestationen, zu dem besonders gefährdeten Personenkreis. Obwohl strenge Regeln für die Infektionsverhütung gerade für den medizinischen Bereich vorliegen, sind heute noch immer Hepatitis-B-Übertragungen zu verzeichnen. Andere nosokomiale Übertragungen sind, wenngleich sehr selten, beobachtet worden, beispielsweise durch Operationen, bei der Akupunktur oder bei zahnärztlichen Eingriffen.

Eine sehr wichtige Risikogruppe stellen i.v.-Drogenabhängige dar. Für das hohe HBV-Übertragungsrisiko unter Drogenabhängigen ist die i.v.-Applikation und dabei in besonderem Maße der Spritzen- und Kanülentausch sowie deren Mehrfachnutzung ohne ausreichende Desinfektion von ausschlaggebender Bedeutung. Die zu dieser Gruppe gehörenden Personen haben, wie auch die Angehörigen bestimmter anderer Risikogruppen, ein erhöhtes Risiko auch für andere übertragbare Krankheiten (Hepatitis C, HIV/AIDS, Tuberkulose). Häufig sind bei diesen Personen gleichzeitig Infektionen mit mehreren Erregern zu verzeichnen.

Zu den anderen Risikogruppen zählen Straf- und Untersuchungsgefangene, unter denen sich ein erheblicher Anteil i.v.-Drogenabhängiger befindet. Infektionsrisiken beruhen in dieser Gruppe im wesentlichen ebenfalls auf Spritzen- und Kanülentausch, aber auch Tätowierung und Piercing unter unhygienischen Bedingungen sowie ungeschützte sexuelle Kontakte spielen eine Rolle.

Andere Übertragungswege, die durch den Kontakt infizierter Körperflüssigkeiten mit Schleimhäuten bzw. Bagatellverletzungen oder anderweitig geschädigter Haut zustande kommen (z.B. in Familien oder in Einrichtungen für Kinder oder Behinderte), sind möglich und wurden beschrieben, spielen aber in Deutschland wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Unklar ist, welche Rolle beispielsweise Tätowierungen, Piercing oder Ohrlochstechen, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HBV-Übertragung zukommt. Bei nicht sachgemäßem Vorgehen stellen sie einen potentiellen Übertragungsweg dar. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt läßt sich der Übertragungsweg anamnestisch bei etwa 30% aller HBV-Infektionen nicht eindeutig nachvollziehen.

Ein wichtiger Übertragungsweg des HBV ist nach wie vor die Infektion Neugeborener von HBsAg-positiven Müttern. HBV-infizierte Frauen können die Infektion durch prä- bzw. perinatale Übertragung auf ihr Kind weitergeben. Ausgehend von der Häufigkeit der HBV-infizierten Personen in Deutschland (0,3 bis 0,8%) ist bei einer Zahl von 800.000 Geburten pro Jahr davon auszugehen, daß ca. 2400 bis 6400 Kinder von HBV-infizierten Müttern geboren werden. Dabei sind in Deutschland lebende Ausländer aus Endemiegebieten stärker hiervon betroffen. Durch eine unmittelbar post partum vorgenommene Hepatitis-B-Simultanprophylaxe (aktive und passive Immunisierung) der Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern kann die HBV-Infektion in mehr als 90% aller Fälle verhindert werden. Ein HBsAg-Screening ist daher für alle Schwangeren durchzuführen (siehe auch Mutterschafts-Richtlinien, 1994).

4 Krankheitsbild

Die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) führt bei Erwachsenen nach einer Inkubationszeit von ein bis sechs Monaten bei ca. einem Drittel der Infizierten zum klinischen Bild einer akuten ikterischen Hepatitis. Bei einem weiteren Drittel der Infizierten sind anikterisch verlaufende Erkrankungen zu erwarten. Ein Drittel der Infektionen verläuft asymptomatisch. Die Frühphase (Prodromalstadium) der Erkrankungen beginnt mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber). Drei bis zehn Tage später beginnt ggf. die ikterische Phase, der Urin verfärbt sich dunkel, ein Ikterus tritt auf. Der Ikterus erreicht seinen Höhepunkt nach ein bis zwei Wochen und blaßt dann innerhalb von zwei bis vier Wochen wieder ab. Ein fulminantes Leberversagen tritt in weniger als 1%

der akuten Fälle auf. Die meisten akuten Hepatitis-B-Erkrankungen bei Erwachsenen (>90%) heilen vollständig aus und führen zu einer lebenslangen Immunität.

Bei ca. 5 bis 10% der HBV-infizierten Erwachsenen entwickelt sich eine chronische Verlaufsform. Von einer chronischen Infektion spricht man, wenn HBsAg länger als sechs Monate nach akuter Infektion nachweisbar bleibt. Häufig entwickelt sich eine chronische Infektion, ohne daß eine akute Erkrankung bemerkt wurde. Bei der chronischen Infektion unterscheidet man den asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus von der chronischen Hepatitis B.

Der Spontanverlauf der chronischen Hepatitis B ist meist ungünstig. Ohne Therapie entwickelt sich nach fünf Jahren bei etwa 50% der Patienten eine Zirrhose. Ein kleiner Teil der chronischen B-Hepatitiden geht spontan in einen asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus über (etwa 2 bis 5% pro Jahr), der dann auch meist stabil bleibt. In Einzelfällen kann bei asymptomatischen HBsAg-Trägern eine Reaktivierung der HBV-Replikation mit einem entzündlichen Schub eintreten. Die chronische HBV-Infektion erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 100.

5 Diagnostik

Die Diagnostik einer Hepatitis B basiert auf dem Vorliegen von klinischen Symptomen, auf der Bestimmung erhöhter Serumwerte von bestimmten Enzymen (z.B. Transaminasen) und insbesondere auf den Ergebnissen spezifischer serologischer Methoden. Insgesamt erlaubt der Nachweis bzw. das Fehlen der verschiedenen serologischen Marker die Trennung zwischen einer abgelaufenen Infektion und einer noch bestehenden Infektion. Für die Diagnose einer akuten HBV-Infektion ist bei entsprechender klinischer Symptomatik in der Regel der Nachweis von Anti-HBc-IgM und HBsAg beweisend; die Abgrenzung von einer chronischen Infektion mit erhöhter Virusaktivität (Virusbelastung), die ebenfalls Anti-HBc-IgM positiv sein kann, ist allerdings nicht immer möglich.

In den meisten Fällen ist das HBsAg der erste nachweisbare serologische Marker (ca. sechs Wochen nach Exposition). Es ist kurz vor, während und noch einige Zeit nach der klinischen Krankheitsphase im Serum vorhanden. Bei chronischen Infektionen persistiert das HBsAg. Es ist somit sowohl bei einer akuten als auch bei einer chronischen Infektion nachweisbar.

Der direkte Nachweis von HBV-DNA im Serum mittels quantitativer Hybridisierungstests ist ein Marker für die Höhe der Virusreplikation und damit ein Maß für die Infektiosität. HBV-DNA kann bei Patienten mit akuter und chronischer Infektion nachgewiesen werden.

Der Nachweis von HBeAg ist als ein Hinweis auf eine aktive Verlaufsform mit hoher Virämie zu werten. Die Bedeutung der HBeAg-Bestimmung für die Diagnostik tritt eher in den Hintergrund, da eine zunehmende Zahl von Patienten mit chronischer replikativer Hepatitis B (HBV-DNA positiv) HBeAg-negativ und Anti-HBe-positiv sind. Bei diesen Patienten werden Mutanten im Bereich des Core Gens repliziert.

Anti-HBs, das meist zwei bis sechs Wochen nach Verschwinden des HBsAg im Serum nachweisbar wird, zeigen die überstandene Infektion und eine Immunität an. Es ist auch nach Impfung vorhanden. Anti-HBs kann lebenslang persistieren. Anti-HBc-IgG, das sowohl bei einer ausgeheilten als auch bei einer chronischen Infektion nachweisbar ist, persistiert in der Regel lebenslang. Anti-HBe erscheint mit dem Verschwinden von HBeAg.

6 Hepatitis-δ-Virus (HDV)

Gleichzeitig mit dem Auftreten einer akuten, aber auch bei einer chronischen Hepatitis B kann es zu einer Ko- bzw. Superinfektion mit Hepatitis D kommen. In Deutschland sind Infektionen mit HDV selten. Das HDV kommt als defektes Virus nur in Verbindung mit HBV vor, ist jedoch sehr viel seltener. Die Übertragung von HDV erfolgt meist parenteral über Blut und Blutprodukte, teilweise auch sexuell. Eine HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung als eine alleinige HBV-Infektion. Die HDV-Superinfektion nimmt bei über 90% der Infizierten einen chronischen Verlauf. Sie führt zu einer erhöhten Leberzirrhose-Inzidenz und zu einem früheren Auftreten von Leberzellkarzinomen.

7 Prävention

Die gegenwärtige Prävalenz und Mortalität der chronischen Hepatitis B resultieren vorwiegend aus früher erworbenen Infektionen. Da es für einen Großteil der Patienten auch heute noch auf Dauer keine wirkungsvolle Therapie gibt, ist es besonders wichtig, eine Infektion zu verhindern. Eine gezielte Prophylaxe der Hepatitis B ist durch die aktive Immunisierung effektiv möglich.

In den Jahren 1981/82 wurde weltweit, in Deutschland 1982, mit der Schutzimpfung gegen Hepatitis B bei bestimmten Risikogruppen (z.B. medizinisches Personal) begonnen. Da eine nur auf bestimmte Risikogruppen beschränkte Impfstrategie nur einen Teil (ca. 30%) aller Hepatitis-B-gefährdeten Personen erfassen kann, kam es ab 1992 zu einer Änderung der Impfempfehlungen durch die WHO. Die Impfempfehlungen der STIKO beinhalten seit Oktober 1995 neben den Impfungen für Risikogruppen eine Hepatitis-B-Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter und eine Grundimmunisierung bis dato noch ungeimpfter Jugendlicher zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr. Eine Hepatitis-B-Impfung schützt auch vor einer Hepatitis-D-Infektion.

Anzumerken ist allerdings in diesem Zusammenhang, daß der durch eine Grundimmunisierung erreichte Schutz möglicherweise keine lebenslange Immunität garantiert. Boosterungen, in Abhängigkeit vom Antikörpertiter (Anti-HBs) und dem bestehenden Infektionsrisiko, sind deshalb für spezielle Risikogruppen ggf. notwendig. Die gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisse sprechen allerdings für ein sehr lang anhaltendes immunologisches Gedächtnis, auch nach Rückgang der Anti-

körper. Eine postexpositionelle Prophylaxe von nichtimmunen Personen, beispielsweise nach Nadelstichverletzung, mit Impfstoff bzw. Impfstoff plus Immunglobulin (aktiv-passiv) sollte möglichst unmittelbar nach dem Expositionsereignis erfolgen. Das Vorgehen wird in den jeweils aktuellen Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission am RKI beschrieben (Internet-URL: http://www.rki.de).

Unabhängig von dem Ziel einer möglichst umfangreichen Schutzimpfung der nachwachsenden Generationen sowie aller definierten Risikogruppen muss auch der Expositionsprophylaxe weiterhin eine hohe Priorität bei den Präventionsmaßnahmen eingeräumt werden. Besondere Aufmerksamkeit muß der Risikogruppe der i.v.-Drogenabhängigen gelten. Bemühungen, das gemeinsame Benutzen von Nadeln und Spritzen unter i.v.-Drogenabhängigen zu verhindern, sollten intensiviert werden. Ebenso sollte der Kondomgebrauch bei wechselnden Partnern auch wegen HBV weiter propagiert werden.

Medizinisches Personal sollte, entsprechend den Empfehlungen der „Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention", Anlage zu Ziffer 5.1 „Anforderungen der Hygiene an die Infektionsprävention bei übertragbaren Krankheiten" Vorsorge für eine Vermeidung der HBV-Übertragung bei der Behandlung und Pflege von Patienten treffen. Medizinisches Personal sollte generell geimpft und der Impferfolg durch Bestimmung von Anti-HBs überprüft werden. Bei möglichem Kontakt zu virushaltigen Körperflüssigkeiten müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Mundschutz und Schutzbrille sind zu benutzen, wenn virushaltige Aerosole entstehen können. Scharfe oder spitze Gegenstände, die mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten in Berührung gekommen sind, sind sicher zu entsorgen.

8 Therapie

Interferon-α (IFN-α) ist bisher das einzige in Deutschland zugelassene Medikament, das nachgewiesenermaßen einen anhaltend günstigen Effekt auf den Verlauf der chronischen Hepatitis B hat. Unter einer Dosierung von 3×5–10 Mio. Einheiten IFN-α pro Woche subkutan über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten kann eine anhaltende Remission, das heißt Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe mit Fehlen einer quantitativ nachweisbaren Virusreplikation (HBV-DNA mittels Hybridisierungstest negativ) und Übergang in einen sogenannten asymptomatischen HBsAg-Trägerstatus, bei 30 bis 50% der behandelten Patienten erreicht werden. Unter diesen Respondern kommt es im weiteren Verlauf in etwa 10 bis 15% der Fälle zu einer Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs und damit zu einer Ausheilung der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion. Rückfälle nach Therapieende bei eingetretener HBeAg-Serokonversion sind mit etwa 10% eher selten (siehe auch Konsensusbericht in Z Gastroenterol 1997; 35: 971–986).

Bei über der Hälfte der mit Interferon behandelten Patienten treten Nebenwirkungen auf, die sich meist auf grippeähnliche Symptome wie Fieber und Müdigkeit beschränken. Beobachtet wurden aber auch starker Gewichtsverlust und Haarausfall. Eine vorbestehende Thrombopenie kann sich unter Interferongabe verstärken. Durch die IFN-Therapie können auch Autoimmunphänomene induziert werden. Kontraindikationen für eine IFN-Therapie sind eine fortgeschrittene Leberzirrhose, schlechte Compliance, Alkohol- oder Drogenabusus, psychiatrische oder Autoimmunerkrankungen, eine schwere koronare Herzkrankheit, ein zerebrales Anfallsleiden sowie eine ausgeprägte Leuko- oder Thrombopenie sowie ein funktionierendes Nierentransplantat. Neben der Interferontherapie gibt es auch Ansätze für eine Therapie mit Nukleosid-Analoga. Vielversprechend ist insbesondere ein Nukleosidanalogon der zweiten Generation, das Lamivudin (3'Thiacytidin). Die Substanz kann oral verabreicht werden und ist auch bei langer Therapiedauer gut verträglich. Eine Dosierung von 100 bis 300 mg pro Tag führt in einem hohen Prozentsatz zu einer deutlichen Hemmung der Virusreplikation. Eine Zulassung des Medikamentes für die Therapie der chronischen Hepatitis B ist in Kürze zu erwarten.

Die akute Hepatitis B stellt nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Indikation für eine antivirale Therapie dar. Bei fulminantem Leberversagen besteht meist die Indikation einer Lebertransplantation. Bei dekompensierter Zirrhose (child B, C) sollte die Indikation auf Lebertransplantation geprüft werden. Nach Lebertransplantation kommt es regelhaft zu einer HBV-Infektion des Transplantats, die meist einen schweren Verlauf zeigt. Durch die prophylaktische und lebenslange Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin kann die Reinfektion meist verhindert werden. Die zusätzliche Gabe von Lamivudin ist hilfreich, jedoch kann Resistenzentwicklung nicht ausgeschlossen werden.

9 Soziale und berufliche Kontakte HBV-Infizierter

HBV-Infizierte sollten sich stets so verhalten, daß andere Personen nicht gefährdet werden. Das Übertragungsrisiko innerhalb der Familie oder Freundeskreises kann bei Einhaltung allgemein üblicher häuslicher Hygiene selbst dann als gering eingeschätzt werden, wenn eine hohe Virämie vorliegt. Das gemeinsame Benutzen von z.B. Nagelscheren, Zahnbürsten oder Rasierapparaten sollte unterbleiben. Unbedingt ist das Eindringen von Blut einer infizierten Person in die Blutbahn oder das Gewebe einer anderen Person zu vermeiden.

Familienangehörige und Partner HBsAg-positiver Personen sollten geimpft werden. HBV-Träger dürfen Gemeinschaftseinrichtungen besuchen bzw. ihrer Tätigkeit in diesen nachgehen. Bei HBV-infizierten Kindern mit ungewöhnlich aggressivem Verhalten, mit Blutungen oder akuten, generalisierten Dermatitiden muß eine individuelle Entscheidung durch das Gesundheitsamt getroffen werden.

Alle Beschäftigten im Gesundheitswesen, bei denen HBV am Arbeitsplatz vorkommen kann, sollten eine erfolgreiche HBV-Impfung mit postvakzinal schützenden Antikörpertitern nachweisen (>10 IE/l). Invasive Tätigkeiten, bei denen eine Verletzungsgefahr für

den Arzt besteht (z.B. bei Operationen in beengtem Operationsfeld, bei unterbrochener Sichtkontrolle oder beim Verschließen einer Sternotomie) sollten nur von Personen durchgeführt werden, die Immunität gegen Hepatitis-B-Virus besitzen, entweder als Folge einer ausgeheilten Infektion oder nach erfolgreicher Hepatitis-B-Schutzimpfung.

Für im Gesundheitswesen tätige HBsAg-positive Personen sollten die zur Infektionsprävention zu treffenden Maßnahmen in Abhängigkeit von ihrem speziellen Tätigkeitsspektrum und dem Grad ihrer Virämie durch ein Gremium am Arbeitsplatz festgelegt und durch den Arbeitgeber überwacht werden. Diesem Gremium, das auch zu Einsatzmöglichkeiten Stellung nimmt, sollten beispielsweise die ärztliche Leitung, der Krankenhaushygieniker, der Betriebsarzt, ein Infektiologe, der behandelnde Arzt und der Amtsarzt angehören (siehe auch „Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst". Epidem. Bulletin 1999, Nr. 30, S. 221–223). Generell sollte zu Beginn einer chirurgischen Ausbildung geklärt sein, daß der angehende Arzt kein HBV Träger ist (HBsAg, HBeAg und/oder HBV DNA negativ).

Chronische HBV-Träger in nichtmedizinischen Berufen, die ebenfalls Tätigkeiten mit Verletzungsgefahr durchführen (Maniküre, Pediküre, Tätowierungen) sollten durch Tragen von Handschuhen einer HBV-Übertragung vorbeugen.

10 Desinfektion

Die einfachste Methode, um HBV zu inaktivieren, ist Erhitzen auf >80°, mindestens für 10 min. Deshalb sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden. Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel auf der Wirkstoffbasis Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen, während zur Händedesinfektion hautverträgliche Mittel auf der Wirkstoffbasis Alkohole bzw. Aktivchlor verwendet werden sollten. Auf eine genügend lange Einwirkungszeit ist zu achten. Ausführliche Informationen über geeignete Mittel und Verfahren zur Inaktivierung von Viren können der „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren" (Bundesgesundhbl. 9/97) entnommen werden.

11 Gesetzliche Regelungen/Meldepflicht und Erfassung

Jeder Erkrankungs- oder Sterbefall an Hepatitis B ist nach dem Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG § 3 (2) 13c) vom 18. Juli 1961 (in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.9.1990, BGBL. 1990, 2002) dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. In einigen Bundesländern ist die Meldepflicht erweitert worden auf den Verdacht einer Hepatitis-B-Infektion und auf Carrier von HBV.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 740–743 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachungen des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes

199. Mitteilung*

Anträge zur Aufnahme neuer Stoffe in die Empfehlung III. Polyethylen

In der 196. Mitteilung [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360] wurde auf das Problem eingegangen, das sich im Zusammenhang mit den für die Aufnahme von neuen Stoffen in die Empfehlung III „Polyethylen" durchzuführenden Migrationsuntersuchungen aus der Abhängigkeit der Höhe der Migration vom verwendeten Polyethylen (z.B. LDPE, HDPE) ergibt. Für den Fall, daß die Verwendung in allen Polyethylen-Typen beantragt werden soll, wurden Angaben zur Spezifikation eines „worst case"-Materials angekündigt, aus dem die Migrationsdaten zu ermitteln sind. Auf der Grundlage von Untersuchungen zum Migrationsverhalten von Additiven aus unterschiedlichen Polyethylen-Typen wird nunmehr mitgeteilt, daß beim gegenwärtigen Stand der Technik davon ausgegangen werden kann, daß die höchsten Übergänge von Stoffen aus Polyethylen mit einer Dichte von 0,88–0,90 g/cm^3 stattfinden.

Änderungen und Ergänzungen der Empfehlungen

II. Weichmacherfreies Polyvinylchlorid, weichmacherfreie Mischpolymerisate des Vinylchlorids und Mischungen dieser Polymerisate mit anderen Mischpolymerisaten und chlorierten Polyolefinen mit überwiegendem Gehalt an Vinylchlorid in der Gesamtmischung

Stand vom 1.6.1999

Die Empfehlung II, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360], wird wie folgt ergänzt:

Der Punkt 3 a) „Reste von Zersetzungsprodukten folgender Katalysatoren" wird ergänzt durch:

„3-Hydroxy-1,1-dimethylbutylperoxyneodekanoat, höchstens 0,05%, es können 50% Isododekan als Phlegmatisierungsmittel zugesetzt werden".

Der Stoff ist in die Begrenzung „insgesamt höchstens 0,2%" einbezogen.

Der Punkt 4 „Stoffe für die Weiterverarbeitung zu Fertigerzeugnissen", Buchst. a), wird ergänzt durch:

„1,3-Dimethyl-4-aminouracil, höchstens 0,5%".

III. Polyethylen

Stand vom 1.6.1999

Die Empfehlung III, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360], wird wie folgt ergänzt:

Der Punkt 3 c) „Reste von Zersetzungsprodukten folgender Initiatoren" wird ergänzt durch:

„Bis(C_{16}-C_{18}-alkyl)methylamin, höchstens 30 mg/kg".

Der Punkt 3 e) „Stabilisatoren" wird ergänzt durch:

„Poly-[[6-[N-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-n-butylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl][(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)imino]-1,6-hexandiyl[(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)imino]]-α-[N,N,N',N'-tetrabutyl-N"-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-N"-[6-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinylamino)hexyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-triamin]-ω-N,N,N',N'-tetrabutyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin, höchstens 0,6%[3b]".

Die Fußnote 3b lautet: „Der Stabilisator muß folgenden Spezifikationen entsprechen:

* 198. Mitteilung: Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 1999, 42: 280

Mn (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie) 2600–3400
Mw/Mn (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie) <1,5
flüchtige Stoffe (105°C) <1,0%
Erweichungsbereich 120–150°C".

V. Polystyrol, das ausschließlich durch Polymerisation von Styrol gewonnen wird

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung V, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1999) 360], wird wie folgt ergänzt und geändert:
Der Punkt 3 a) „Reste von Umsetzungsprodukten folgender Katalysatoren" wird ergänzt durch:
„O,O-tert-Butyl-O-isopropyl-monoperoxycarbonat, höchstens 0,05%, es können 50% Isododekan als Phlegmatisierungsmittel zugesetzt werden".
Der Stoff ist in die Begrenzung von „insgesamt höchstens 0,2%" einbezogen.
Im Punkt 3 g) „Gleitmittel und/oder Formtrennmittel" wird in der Eintragung „Mischungen aus aliphatischen und cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffen ..." der Klammerausdruck „(bei 98,8°C muß diese 10,8 cSt betragen)" gestrichen.

VI. Styrol-Misch- und Pfropfpolymerisate und Mischungen von Polystyrol mit Polymerisaten

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung VI, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.12.1996 [Bundesgesundhbl. 39(1997)109], wird wie folgt ergänzt:
Der Punkt 2 a) „Reste der Umwandlungsprodukte folgender Katalysatoren ..." wird ergänzt durch:
„O,O-tert-Butyl-O-isopropyl-monoperoxycarbonat, höchstens 0,05%, es können 50% Isododekan als Phlegmatisierungsmittel zugesetzt werden
Bis(1-oxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)sebacat, höchstens 0,04%".
Die genannten Stoffe sind in die Begrenzung von „insgesamt höchstens 0,2%" einbezogen.
Dem Punkt 2 d) „Stabilisatoren" wird zugefügt:
„Reaktionsprodukt aus 3-Hydroxy-5,7-di-tert-butylbenzofuran-2-on mit o-Xylol, höchstens 0,05%".

VII. Polypropylen

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung VII, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1999) 360], wird wie folgt ergänzt:
Der Punkt 3 c) „Stabilisatoren" wird ergänzt durch:
„Poly-[[6-[N-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-n-butylamino]-1,3,5-triazine-2,4-diyl][(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)imino]-1,6-hexanediyl[(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)imino]]-α-[N,N,N',N'-tetrabutyl-N"-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-N"-[6-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinylamino)-hexyl]-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine]-ω-N,N,N',N'-tetrabutyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine, höchstens 1,0%[2g]".
Die Fußnote 2 g lautet: „Der Stabilisator muß folgenden Spezifikationen entsprechen:
Mn (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie) 2600–3400
Mw/Mn (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie) <1,5
flüchtige Stoffe (105°C) <1,0%
Erweichungsbereich 120–150°C".
Der Stoff ist in die Begrenzung „insgesamt höchstens 1,0%" einbezogen.

XIV. Kunststoff-Dispersionen

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung XIV, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360], wird im Teil A wie folgt ergänzt und geändert:
Der Punkt 1 wird wie folgt neu gefaßt:
„1. Als Monomere dürfen verwendet werden:

a) Acrylsäure- und Methacrylsäureester von einwertigen aliphatischen gesättigten Alkoholen und Etheralkoholen [RO-$(CH_2)_x$-OH] der Kettenlänge C_1-C_{18}
c) Vinylchlorid[2a], Vinylidenchlorid[2a]
d) Acrylnitril[2a], Methacrylnitril[2a]
e) Ethylen, Butadien[2a], Isopren, Isobutylen, Propylen, Tetrafluorethylen[2a], Styrol
f) Maleinsäure- und Fumarsäureester von einwertigen aliphatischen gesättigten Alkoholen der Kettenlänge C_1-C_{18} oder von einwertigen aliphatischen ungesättigten Alkoholen der Kettenlänge C_3-C_{18}, Ester aliphatischer Carbonsäuren der Kettenlänge C_3-C_{12} mit ungesättigten Alkoholen der Kettenlänge C_3-C_{18}, Ester von ungesättigten aliphatischen Dicarbonsäuren mit Polyethylenglykolen und/oder Polypropylenglykolen
g) Vinylether von einwertigen aliphatischen gesättigten Alkoholen der Kettenlänge C_1-C_{18}
h) Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure[2a], Fumarsäure, Itaconsäure, Vinylsulfonsäure, Styrolsulfonsäure, Halbester der Malein- bzw. Fumarsäure und der Itaconsäure mit einwertigen aliphatischen gesättigten Alkoholen der Kettenlänge C_1-C_{18}, Vinylpyrrolidon, Acrylamid[2a], Methacrylamid, N-Methylolacrylamid[2a], N-Methylolmethacrylamid, N-Vinyl-N-methylacetamid[2a].
Von den genannten Monomeren dürfen insgesamt höchstens 8%, Acrylsäure 20%, verwendet werden. Sofern jedoch eine Vernetzung im Film durch nachträgliche Behandlung sichergestellt ist, darf der Anteil dieser Monomeren bis zu höchstens 25% betragen. Der Anteil an Säureamiden und Sulfonsäuren, die eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit und Emulgierfähigkeit bewirken, darf 12%, bezogen auf das Gesamtpolymer, nicht überschreiten.
i) Methacrylsäureester des Dimethylaminoethanols
j) Acrylsäure- und Methacrylsäureester von zweiwertigen aliphatischen Alkoholen der Kettenlänge C_2-C_{18}
k) Divinyl- und Diallylester von gesättigten und ungesättigten aliphatischen Dicarbonsäuren der Kettenlänge C_3-C_{18}, Vinyl- und Allylester der Acrylsäure und Crotonsäure, Triallylcyanurat
l) 2-Sulfoethylmethacrylat, höchstens 1,5%
Beschichtungen, die unter Verwendung dieses Monomers hergestellt sind, dürfen nicht für die Verpackung von flüssigen Lebensmitteln verwendet werden."

Die Fußnote 2a lautet:
„Für die Verwendung gelten die in der Bedarfsgegenständeverordnung festgelegten spezifischen Grenzwerte."
Im Punkt 2 a) „Katalysatoren" wird die Eintragung „p-Methanhydroperoxid, höchstens 0,1%" geändert in „p-Menthanhydroperoxid, höchstens 0,1%"
Diesem Punkt wird zugefügt:
„tert-Butylperacetat, höchstens 0,2 %"
Dieser Katalysator ist in die Anforderung einbezogen, daß die fertigen Bedarfsgegenstände keine positive Reaktion auf Peroxide geben dürfen.
Der Punkt 2 b) „Polymerisationsregler" wird ergänzt durch:
„Propionaldehyd, höchstens 0,5%
2,2'-Dibenzamido-diphenyl-disulfid, höchstens 3,0% in der Dispersion".
Im selben Punkt wird für die „Alkalisalze der Oxymethansulfinsäure" die Einsatzmenge von 0,25% auf 0,5%, bezogen auf den Dispersionsfilm, erhöht.

XV. Silikone

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung XV, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1994 [Bundesgesundhbl. 37 (1994) 363], wird wie folgt ergänzt:
Im Abschnitt III. „Silikonelastomere" wird der Punkt 1 wie folgt neu gefaßt:
„Als Ausgangsstoffe dürfen verwendet werden:
Polymere entsprechend Abschnitt I. Nr.1 dieser Empfehlung
Organopolysiloxane mit Vinylgruppen am Siliziumatom
Additionsprodukte aus Trivinylcyclohexan und α,ω-Dihydrogenpolyhydrogenmethyldimethyl-siloxanen, höchstens 10%".

XXI. Bedarfsgegenstände auf Basis von Natur- und Synthesekautschuk

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung XXI, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360], wird wie folgt geändert und ergänzt:
In den Punkten 2.1.2, 2.2.2, 2.3.2 und 3.2.1 wird „15vol%iger Ethylalkohol" ersetzt durch „10vol%iger Ethylalkohol".

Tabelle 1
2.5.3.2.2.2 Vulkanisationsbeschleuniger

Zink-N-dialkyl-dithiocarbamate[14, 40a] Zink-N-ethyl-phenyl-dithiocarbamat, höchstens 0,4%[40a] Zink-N-dibenzyl-dithiocarbamat, höchstens 0,5%[40a] Zink-N-diisononyl-dithiocarbamat, höchstens 0,5%[40a] Tetramethylthiurammono- und disulfid Tetramethyldiphenylthiuramdisulfid Dipentamethylenthiuramtetrasulfid 2-Mercaptobenzothiazol Caprolactamdisulfid, höchstens 1,0%[14b]	Die Zusatzmenge ist so zu beschränken, daß schwefelhaltige Beschleuniger im Extrakt der Fertigerzeugnisse nicht nachweisbar sind.[40]

Im Abschnitt 2.1 „Kategorie 1" wird dem Punkt 2.1.3.2.2.4.2 „Emulgatoren und Dispersionsmittel" zugefügt:
„Natriumlaurylsulfat".
Im Abschnitt 2.5 „Sonderkategorie" wird der Punkt 2.5.3.2.2.2 „Vulkanisationsbeschleuniger" wie in Tabelle 1 aufgeführt neu gefaßt.
Der Wortlaut der Fußnote 40a wird geändert in:
„Für die Abgabe der aus diesen Beschleunigern entstehenden N-Nitrosamine und N-nitrosierbaren Stoffe gelten die Bestimmungen der Anlage 4 der Bedarfsgegenständeverordnung."
Der Punkt 3.7 wird wie folgt neu formuliert:
„Um der Gefahr von Allergien vorzubeugen, ist bei Bedarfsgegenständen der Sonderkategorie sowie bei sonstigen Bedarfsgegenständen nach § 5 Abs.1 Nr. 3-6 LMBG aus Naturkautschukmaterialien der Gehalt an löslichen Proteinen auf ein Minimum zu reduzieren. Bei Produkten, die aus Naturkautschuklatex hergestellt wurden, sind die Bedarfsgegenstände oder ihre Verpackung mit folgendem Hinweis zu versehen: „Das Erzeugnis ist unter Verwendung von Naturkautschuklatex hergestellt, der Allergien verursachen kann." Bei Produkten, die aus Naturkautschuk hergestellt wurden, sind die Bedarfsgegenstände oder ihre Verpackung mit folgendem Hinweis zu versehen: „Das Erzeugnis ist unter Verwendung von Naturkautschuk hergestellt."

XXXVI. Papiere, Kartons und Pappen für den Lebensmittelkontakt

Stand vom 1.6.1999
Die Empfehlung XXXVI, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41 (1998) 360], wird wie folgt ergänzt und geändert:
Der Punkt A.II. „Rohstoffadditive" wird ergänzt durch:
„Diethylentriamin-pentamethylenphosphonsäure, höchstens 0,22%, bezogen auf den trockenen Faserstoff".
Der Punkt B.I. „Leimstoffe" wird wie folgt ergänzt:
Unter „3.2.3 Stärkeester" wird zugefügt:
„Stärkesuccinat"
Unter „3.2.3 Stärkeether" wird zugefügt:
„Stärke, behandelt mit 3-Chlor-2-hydroxypropyl-trimethylammoniumchlorid und Bernsteinsäureanhydrid (Spezifikation der Stärke: Epichlorhydrin max. 1 mg/kg, Stickstoff max. 1,6%)".
Die Eintragung „3-Hexadecenyl-dihydrofuran-2,5-dion, ..." wird geändert in „3-Alkenyl(C_{15}-C_{21})-dihydrofuran-2,5-dion, höchstens 1,0%".
Im Punkt B.II „Fällungs- und Fixiermittel, Pergamentiermittel" wird die Eintragung für „Polyethylenimin, ..." geändert in:
„Polyethylenimin, modifiziert mit Polyethylenglykol und Epichlorhydrin, höchstens 0,2 %".
Der Punkt B.III „Retentionsmittel" wird ergänzt durch:
„Copolymer aus Acrylamid und Diallyldimethylammoniumchlorid, höchstens

0,02%, bezogen auf den trockenen Faserstoff".
Im Punkt B.IV „Entwässerungsbeschleuniger" wird zugefügt:
„Wasserglas, stabilisiert mit 0,42% Natriumtetraborat, bezogen auf die Formulierung".
Im Punkt B.V „Dispergier- und Flotationsmittel" wird ergänzt:
„Hydroxy-$C_{12}C_{14}$-alkyloxethylate, höchstens 1,0%, bezogen auf den trockenen Faserstoff".
Der Punkt B.VII „Schleimverhinderungsmittel" wird ergänzt durch:
„Mischung aus 1,3-Dichlor-5-ethyl-5-methylhydantoin, 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin und 1-Brom-3-chlor-5,5-dimethylhydantoin im Verhältnis 1:3:6, höchstens 0,04%, bezogen auf den trockenen Faserstoff. Im Extrakt der Fertigerzeugnisse dürfen Hypochlorit und Hypobromit nicht nachweisbar sein."
Der Punkt B.I: „Naßverfestigungsmittel" wird ergänzt durch:
„Terpolymer aus Acrylamid, Diallyldimethylammoniumchlorid und Glyoxal, höchstens 2%, bezogen auf den trockenen Faserstoff. Im Extrakt der Fertigerzeugnisse dürfen höchstens 1,5 mg Glyoxal pro dm^2 nachweisbar sein."

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 744–745 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe

Die Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) hat auf ihrer 2. Sitzung 1999 für folgende Stoffe Wassergefährdungsklassen (WGK) festgelegt:

Umstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WKG (alt)	WGK
61790-12-3	Tallölfettsäuren (Harzsäuregehalt <2%)	692	2	1

Neueinstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
	Ether aus Monoalkoholen (C4–C18, linear und verzweigt) mit Epichlorhydrin, Gehalt an freiem Epichlorhydrin <20 ppm, nicht in R40 oder R45 eingestuft	2004	2
	Di- und Triether aus Alkandiolen und -triolen (C2–C8, linear, verzweigt und zyklisch) mit Epichlorhydrin, Gehalt an freiem Epichlorhydrin <20 ppm, nicht in R40 oder R45 eingestuft	2005	1
	Kondensationsprodukt aus Bisphenol-A oder -F mit Epichlorhydrin (Molekulargewicht <700), Gehalt an freiem Epichlorhydrin <20 ppm, nicht in R40 oder R45 eingestuft	2007	2
65208-41-5	Calciumthioglykolat-Trihydrat	2008	1
	Dibutylzinncarbonsäuren und -dicarbonsäureester	2011	3
	Dibutylzinnhalogenide	2012	3

Bestätigungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
8002-26-4	Tallöl	497	2
65996-93-2	Steinkohlenteerpech mit einem Erweichungspunkt >80°C, geschmolzen oder stückig (Korngröße ≥1 cm)[24]	1446	2
818-08-6	Dibutylzinnoxid	445	3

[24] *Die Bewertung bezieht sich nur auf geschmolzenes oder grobstückiges Steinkohlenteerpech. Pech in Zubereitungen gemäß Anhang 2 („Zuordnung der WGK bei Stoffgemischen") ist wie gemahlenes Steinkohlenteerpech (Kenn-Nr. 1497) der WGK 3 zuzuordnen. Ebenso ist Steinkohlenteerpech bei Anwendung der Mischungsregel als kanzerogener WGK 3-Stoff einzusetzen, wenn seine Bioverfügbarkeit in der Zubereitung erhöht ist.*

Nach Anhang 3 der VwVwS eingestuft:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn- Nummer	WGK	WGK (alt)
65996-93-2	Steinkohlenteerpech mit einem Erweichungspunkt >80°C, gemahlen (Korngröße <1 cm)	1497	3	3
68611-50-7	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht ≥2100	5269	1	1
68611-50-7	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht <2100	5284	2	2
7446-11-9	Schwefeltrioxid	417	2	1

Namensänderungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung (alt)	Stoffbezeichnung (neu)	Kenn-Nummer
68611-50-7	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht ≥2500	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht ≥2100	5269
68611-50-7	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht <2500	Aliphatische Polysulfid-Polymere, Molekulargewicht <2100	5284

nwg=nicht wassergefährdend

Diese Bewertungen werden dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) zur Bekanntmachung in der nächsten Fortschreibung der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vorgeschlagen.

Einsprüche und Rückfragen sind zu richten an: Geschäftsstelle der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) im Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Schichauweg 58, 12307 Berlin, Postanschrift: Postfach 33 00 22, 14191 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 746 © Springer-Verlag 1999

Ausschreibung

19. Ausschreibung eines Forschungspreises zur Förderung von methodischen Arbeiten mit dem Ziel der Einschränkung und des Ersatzes von Tierversuchen

Die rechtlichen Anforderungen zum Schutze der Gesundheit des Verbrauchers erfordern nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft noch immer Tierversuche bei der Entwicklung, Prüfung und Kontrolle von chemischen und pflanzlichen Stoffen, insbesondere im Bereich der Arzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffe und Bedarfsgegenstände und bei der Prüfung und Kontrolle kosmetischer Mittel. Um die Forschung anzuregen, nach Möglichkeiten zur Einschränkung oder zum Ersatz dieser Tierversuche zu suchen, schreibt das Bundesministerium für Gesundheit einen Forschungspreis aus. Der Preis ist mit maximal 30 000 DM dotiert.
Der Preis wird für wissenschaftliche Arbeiten ausgeschrieben, die einen Beitrag insbesondere zur Weiterentwicklung pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungsverfahren leisten, wie z. B. zur Bestimmung der akuten, subchronischen und chronischen Toxizität, der erbgutverändernden, tumorerzeugenden, fruchtbarkeits- und fruchtschädigenden Eigenschaften sowie der nutzbringenden Wirkungen. In den Arbeiten soll auch auf den biologischen Aussagewert der Ergebnisse für den Menschen eingegangen werden. Eine Begründung der Relevanz für den Tierschutz ist beizufügen.

Die Bewerber werden gebeten, nur zur Publikation akzeptierte Arbeiten oder veröffentlichte wissenschaftliche Arbeiten oder wissenschaftliche Publikationen, deren Veröffentlichung nicht länger als zwei Jahre zurückliegt, bis zum 29. Dezember 1999 an das:

Bundesministerium für Gesundheit
Referat 423
Am Probsthof 78a
53121 Bonn

in achtfacher Ausfertigung (einschließlich der Anlagen) einzureichen. Später eingehende Bewerbungen werden nicht berücksichtigt. Poster und Zusammenfassungen werden nicht akzeptiert. Die Arbeit muß in deutscher oder englischer Sprache abgefaßt sein. Bei umfangreicheren Unterlagen wird um eine Zusammenfassung des Inhaltes gebeten. Eine Rücksendung der eingereichten Unterlagen erfolgt nicht.
Die Vergabe des Preises erfolgt auf Vorschlag eines unabhängigen Preiskuratoriums. Eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger bleibt vorbehalten. Ein Anspruch auf Preisverleihung besteht nicht. Bereits mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete oder zu diesem Zweck eingereichte Unterlagen sind kenntlich zu machen.

Bonn, den 7. Juli 1999
Bundesministerium für Gesundheit
423-7010-55/74

1999

September

Hannover 17.-18.9.
Fachtagung „Migration, Integration und Gesundheit"
Veranstalter und Leitung: Dr. Jürgen Collatz, Abt. Allgemeinmedizin, Prof. Dr. Wielant Machleidt, Abt. Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Med. Hochschule Hannover, Ramazan Salman, Ethnomedizinisches Zentrum Hannover,
Auskunft: Martina Behrens, Tel.: (0511) 532-6616, -6617, Fax: (0511) 532-2408, e-mail: Machleidt.Wielant@mh-hannover.de,
Veranstaltungsort: Hörsaal R. Theoretische Institute II der MHH

Hamburg 22.9.
II. Norddeutscher Workshop „Interdisziplinäre Infektiologie"
Thema: HIV Postexpositionsprophylaxe – Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen.
Auskunft: Priv.Doz. Plettenberg, Interdisziplinäre Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Tel.: 040/2890-2206, -2283, Fax: 040/2890-3404, e-mail: plettenberg@compuserve.com

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universiät Tübingen
• 22.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 2. Jahr (PIII.7)
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, Leitende Krankenschwestern und Pfleger
• 22.9.-25.9.1999 Grundausbildung Supervision/Praxisberatung: 1. Jahr (PIV.1),
Zielgruppe: Berufstätige mit mindestens zweijähriger Praxis im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Pädagogen, Sozialpädagogen/ Sozialarbeiter, Ärzte, leitende Krankenschwestern und Pfleger
• 25.9.-26.9.1999 Autogenes Training mit Kindern (AT/K)
Zielgruppe: Dipl.-Psychologen, Ärzte, Sonderpädagogen
• 30.9.-1.10.1999 Mikroorganismen im Wasser Teil 2 (V13) Enteroviren und Bakteriophagen
Zielgruppe: Wissenschaftler aus den Bereichen Umwelthygiene, Umweltschutz umweltbezogene Mikrobiologie
Auskunft: WiT-WissensTransfer Universität Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, -76872, Fax: (07071)29-d5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

San Francisco 26.-29.9.
39th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA
Auskunft: American Society for Microbiology, Meetings Dept, 1325 Massachusetts Avenue NW, Washington DC 20005, USA, Tel.: 001202/942-9297, -9206, Fax: 001202/942-9267

Berlin ab 27.9.
Weiterbildung zur Hygienekraft
Akademie für Gesundheits- und Sozialberufe Berlin in Zusammenarbeit mit dem Hygiene-Institut der Freien Universität Berlin bietet an:
Beginn: 27.9. – berufsbegleitend
Dauer: 2 Jahre im Blockunterricht
Leitung: Frau Andrea Sack, Hygienefachkraft im Ev. Waldkrankenhaus Spandau
Auskunft: Frau Reinemann, Tel.: 030/9020-5834, Fax: 030/4425326

Hannover 29.9.-2.10.
30. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft Immunologie
Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt, Abt. Klinische Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover
Auskunft: Prof. Dr. R. Schmidt, Dr. Hans Heiken, Elvira Schürmann, Sabine Maaß, Tel.: (0511) 532-6656, -6657, Fax: (0511) 532 9067, e-mail: immunologie@mh-hannover.de, Internet: http://www.mh-hannover.de/tagungen/dgfi99/

Lübeck 30.9.-2.10.
Nachweis und Speziesbestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen
Veranstaltung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck in Zusammenarbeit mit dem Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) und dem Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
Informationen: Frau Jürgens, Tel.: 0451/500-2816, Frau Bruhn, Tel.: 0451/500-2795, Fax: 0451/500-2808

Oktober

Jerusalem 3.-8.10.
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Auskunft: 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics EACPT3 - 4th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, Fax: 972 3 5140077, -5175674

Freiburg i. Br. 6.-8.10.
Internationaler Kongreß Public Health – Entwicklungen und Potentiale
Die Veranstaltung wendet sich an Gesundheitswissenschaftler, Dozenten und Studenten von Public Health-Studiengängen, Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften, Gesundheitspolitiker und Repräsentanten/Mitarbeiter von Institutionen, Organisationen und Verbände des Gesundheitswesens.
Organisiert wird der Kongreß von der Deutschen Koordinierungsstelle für Gesundheitswissenschaften (DKGW) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Public Health (DGHP) und mehreren wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in diesem Zusammenhang unabhängig voneinander ihre Jahreskongresse – wie nachstehend aufgeführt - durchführen werden.
34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSMP)
„Der Beitrag der Sozialmedizin zur Public Health„
Schwerpunktthemen: Epidemiologie / praktische Sozialmedizin und Rehabilitation / Prävention und Gesundheitsförderung / öffentliche Gesundheit / Gesundheitssystem-

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

forschung / Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung

7. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE)

„Der Beitrag der Epidemiologie zur Public Health„

Schwerpunktthemen: Epidemiologische Methoden / Krebsepidemiologie / Herz-Kreislauf-Epidemiologie / Umweltmedizin / Epidemiologie in der Arbeitswelt / Infektionsepidemiologie / Ernährungsepidemiologie

8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS)

„Der Beitrag der Medizinischen Soziologie zur Public Health„

Schwerpunktthemen: Frauen und Gesundheit / Migration und Gesundheit / Arbeit und Gesundheit / Salutogenese

Jahrestagung der Sektion Medizinsoziologie der Deutschen Gesellschaft für Soziologie (DGS)

„Der Beitrag der Soziologie zur Public Health„

Schwerpunktthemen: Soziologie sozialer Ungleichheit / Gesundheitssystemforschung / Berufe im Gesundheitswesen / quantitative und phänomenologische Methoden

Auskunft: Deutsche Koordinierungsstelle für Gesundheitswissenschaften (DKGW), Hebelstraße 29, 79104 Freiburg i. Br., Tel.: (0761) 203-55 21, Fax: (0761)203-5516, e-mail: DKGW@uni-freiburg.de, Internet: http://www.uni-freiburg.de

Hannover 8.-10.10.

„IVth International Conference on Current Trends in Chronically Evolving Viral Hepatitis“

Veranstalter und Leitung: Prof. Dr. Michael P. Manns, Abt. Gastroenterologie und Hepatologie der Med. Hochschule Hannover; Prof. Dr. Wolfram H. Gehrlich, Institut für Virologie der Universität Gießen

Auskunft: Prof. Dr. M. Manns, Dr. Christian Trautwein, Tel.: (0511) 532-3157, -3305, Fax: (0511) 532-3157, -4896, e-mail: Trautwein,Christian@mh-hannover.de

Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen

Für den Zeitraum Oktober sind folgende Weiterbildungsveranstaltungen vorgesehen:

• 8.-9.10. Methoden der Gestalttherapie; Gestalttherapie und Träume (G3)

Zielgruppe: Berufstätige im therapeutischen, beratenden oder pädagogischen Bereich: Dipl.-Psychologen, Ärzte, Dipl.-Pädagogen, Sozialarbeiter-/pädagogen u.a.

• 11.-12.10. Automatische Ethylenoxid- und Formaldehyd-Sterilisatoren; Raumdesinfektion mit Formaldehyd, Auffrischungskurs (V14) Kurzlehrgang zur Verlängerung des Befähigungsscheines gem. TRGS 513, Nr. 5.8

Zielgruppe: Fachkräfte der Sterilisation und des technischen Dienstes an Krankenhäusern

• 11.-13.10. Automatische Ethylenoxid- und Formaldehyd-Sterilisatoren; Raumdesinfektion mit Formaldehyd (V4) Sachkundelehrgang

Zielgruppe: Fachkräfte der Sterilisation und des technischen Dienstes an Krankenhäusern

• 14.-15.10. Genetische Immunisierung, Antikörper-Herstellung (V15) Immunisierungstechniken zur Herstellung polyklonaler und monoklonaler Antikörper, Screening (ELISA, Immunotests u.a.) diagnostische und therapeutische Anwendung

Zielgruppe: Mediziner, Biologen, Mikrobiologen, Biochemiker, erfahrene Techn. Assistenten/ Assistentinnen aus Forschung und Industrie

Auskunft: WiT-WissensTransfer Universiät Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: (07071)29-76439, -75010, 76872; Fax: (07071)29-5051, e-mail: wit@uni- tuebingen.de; Internet: http://www.uni-tuebingen.de/wit

Basel 9.-10.10.

4. Internationaler Kongreß „Humor in der Therapie“

Unter dem Thema „Humor und Streß, Prävention, Bewältigung und Therapie“ werden international bekannte Fachleute aus den USA, Kanada, Deutschland, Österreich und der Schweiz langjährige Erfahrung in Vorträgen und Workshops präsentieren.

Programm und Anmeldung: Kongreßzentrum Messe Basel, Humor in der Therapie, Messeplatz 21, CH-4021 Basel/Schweiz, Tel.: +41 61 686 28 28, Fax: +41 61 686 21 85, e-mail: congress@messebasel.ch, Internet: www.humor.ch

Wien 11.-13.10.

3rd International Conference on Healthcare Resource Allocation for HIV/AIDS and Other Life-Threatening Illnesses

Auskunft: Conference Secretariat c/o IAPAC, 225 W. Washington, Ste. 2200, Chicago, IL 60606-3418, Fax: (312) 419-7079, e-mail: conference@iapac.org

Melbourne 12.-15.10.

16th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Melbourne, Australia

Thema: Counting the Cost of Quality

Auskunft: Conference Secretariat, Victorian Healthcare Association, P.O.Box 365, South Melbourne, Victoria 3205, Australia, Tel.: 00613/9696-2799, Fax: 00613/9690-0430, e-mail: vha@netlink.com.au

■ Müritzsee 15.10.

1. Krankenhaushygienetag am Müritzsee

Veranstalter: BZH GmbN, Beratungszentrum für neue Standards im Hygienemanagement

Wiss. Leiter: Prof. Dr. med. F. Daschner

Veranstaltungsort: Müritz Hotel, 17192 Klink

Auskunft: Doris Federer, BZH Breisacher Str. 60, 79106 Freiburg, Tel.: 0761/270-5498, Fax: 0761/270-5492

Monte Carlo 20.-23.10.

Resistance to Antimicrobial Agents (RAA '99)

Veranstalter: International Society of Chemotherapy ISC

Themen: Resistance to antibiotics and its effects on treatment of infection / Some concepts for alternative approaches to HIV-AIDS therapy / Face to face with bacteria and viruses / Therapeutic challenge to severe nosocomial infections / Clinical microbiology and antimicrobial resistance / How should we modify antibiotic use in hospital / H. pylori infection: new pathologies and new strategies / The need for new classes of antimicrobials / Are probiotics an alternative approach to bacterial resistance? / Antibiotic resistant gram positive cocci: is it a problem for the future? / Drug resistance in HIV infection: a challenge for scientists / Adapting to HIV new challenges / Diagnostic and clinical cooperation for CMV infection management / Emergence of resistance in respiratory pathogens: the relevance in paediatric infections / HIV drug resistance in clinicall practice / Further strategies in antimicrobials: the industry efforts / Diagnosis and treatment of UTIs: what's new? / An update on the management of fungal and parasitic infections / Further strategies in diagnostic: the industry efforts

Auskunft: M. R. Gismondo, Clinical Microbiology, L. Sacco Teaching Hospital – University of Milan, Via G. B. Grassi 74, I-20157 Milan, Italy, Tel.: +39 02 38 20 17 81, Fax: +39 02 38 20 19 81, e-mail: microbio@imiucca.csi.unimi.it

■ Bad Kissingen 18.-22.10.
„Der Hygienebauftragte" Grundkurs
Ort: Bad Kissingen, Bristol Hotel
Leitung: PD Dr. med. A. Schwarzkopf
Veranstalter: Hygieneakademie Bad Kissingen
Kursgebühr: DM 745,-
Auskunft und Anmeldung: Förderverein Gesundheitszentrum Bad Kissingen e.V., Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel. 0971/9 75 66, Fax: 0971/7 85 07 64, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de, Internet: http://www.gesundheitsakademie.de

Lissabon 23.-27.10.
7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection
Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: +49(0)30/2382-6900, Fax: +49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, http:www.euro-aids99.com

Regensburg 25.-29.10.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

■ Erlangen 26.-28.10.
Fortbildungstagung 1999 für Ärzte und Sozialpädagogen im öffentlichen Gesundheitsdienst
Vorträge und Workshops zu verschiedenen Themen des öffentlichen Gesundheitswesens
Auskunft: Adademie für das öffentliche Gesundheitswesen in Bayern, Winzerstr. 9, 80797 München, Tel.: 089/1261-2277, Fax: 089/1261-2073

Portofino – S. Margherita Ligure 27.-30.10.
International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)
Veranstalter: International Society for Infectious Diseases, International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Progress in the management of endocarditis / Tuberculosis in the new millenium, Management of lower respiratory tract infections / New Quinolones: Trovafloxacin / Management of Gram-negative sepsis / The role of third generation cephalosporins in the management of severe infections – Clinical and economic perspectives / New developments in the management of invasive fungal infections / State of the art of anaerobic infections therapy / Antibiotics policies and pharmacoeconmics / Oxazolidinones: a new class of antibiotics – Not just new antibiotics / The new therapeutic challenge of Gram-positive infections / Role of late generation quinolones in the management of respiratory tract infections beyond 2000 / What's new in the upper respiratory tract infections? / Emerging and reemerging pathogens / Management of I.C.U. infections / Respiratory infections: needs for the challenges of the 2000 / Bioequivalence and sequential therapy / The new therapeutic challenge of HIV disease
Scientific Secretariat: M. Bassetti, M. Cruciani, V. Del Bono, A. Die Biagio, B. G. Gatti, Infectious Diseases Institute, G. Gaslini Children Hospital, Largo G. Gaslini, 5, I-16147 Genova, Italy, Tel. +39 (010) 3779796, +39 (010) 5552668, Fax: +39 (010) 392614; e-mail: mattba@tin.it
Organizing Secretariat: Congress Studio International Srl, Piazza dei Volontari 4, I-20145 Milano, Italy, Tel.: +39 (02) 3360 4949, Fax: +39 (02) 3360 4939, e-mail: Congress_studio@multimedia.it

November

■ Köln 8.-9.11.
Gesundheit für alle - eine Herausforderung (nicht nur) für gesunde Städte
Veranstalter des Symposiums ist die Stadt Köln in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Gesunde-Städte-Netzwerk und dem Deutschen Städtetag. Ziel der Veranstaltung ist u.a., durch Präsentation und Diskussion vorbildlicher Projekte aus Gesunde-Städte-Mitgliedskommunen zur Verminderung gesundheitlicher Auswirkungen und sozialer Benachteiligung beizutragen. Was tun Städte und Landkreise für die Schaffung von mehr Gesundheit für Menschen mit erhöhtem Hilfebedarf? Für gelungene Beispiele wird erstmalig der „Gesunde-Städte-Preis" verliehen.
Auskunft: Gesundheitsamt der Stadt Köln, Neumarkt 15-21, 50667 Köln, Tel. 0221/221-23539 (vormittags Frau Abel), 0221/221-24646 (Frau Fuchsberger-Meyer)

■ Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
• 9.-10.11.: Immunologische Reaktionen: Antigenerkennung. Vorhersage von T-Zellepitopen (V18)
• 11.-12.11.: Immunologische Reaktionen: Antigenpräsentation (V19). Prozessierung und Präsentation von T-Zellantigenen
Zielgruppe: Wissenschaftler aus der immunologischen und medizinischen Forschung
• 22.-26.11. und 29.11.-3.12.: Lehrgang für Leiter/-innen und Stellvertreter/–innen von Sterilgutversorgungsabteilungen (VZS3). Fachspezifische Fortbildung: Teil 1 (a+b). Ziel ist die Befähigung der Mitarbeiter/-innen zur qualitätsgerechten Aufbereitung von Instrumenten und Geräten, dies insbesondere im Sinn der Qualitätssicherung nach dem Medienproduktegesetz, des weiteren die Kostensenkung und die Vermeidung von Fehlleistungen in Sterilgutversorgungsabteilungen.
Auskunft: WIT-WissensTransfer, Universitätsbund Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, Fax: 07071/29-5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http:// www.uni-tuebingen.de/wit

■ Hannover 18.-19.11.
Gesundheitsräume als professionelles Angebot der Suchtkrankenhilfe – Internationale Konferenz zur Erarbeitung von Leitlinien
Veranstalter sind die Arbeitsstelle „Sucht- und Drogenforschung (SAUS)" der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg und akzept – Bundesverband für akzeptierende Drogenarbeit und humane Drogenpolitik e.V. Im Rahmen der Arbeitstagung sollen Leitlinien erarbeitet werden, welche die Gemeinsamkeiten in der Zielorientierung präzisieren, gleichfalls aber auch die Notwendigkeiten kommunaler Freiräume der Angebotsdifferenzierung thematisieren und im Ergebnis dazu führen sollen, eine Basis dafür zu schaffen, um Gesundheitsräume stärker als ein professionelles Arbeitsfeld innerhalb der niedrigschwelligen Suchtkrankenhilfe zu plazieren.
Tagungsgebühr: DM 95,-
Teilnehmerzahl: max. 150 Personen
Auskunft: Jutta Jacob, Jens Rottmann, Dr. Heino

Stöver, Tel.: 0441/798-3001, -5143, Fax: 0441/798-5803, e-mail: jens.rottmann@ artis.uni-oldenburg.de
Anmeldeunterlagenanforderung: http://www.uni-oldenburg.de/saus/

Regensburg 22.-26.11.1999
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Dezember

Bonn 11.12.
Ganztägiger Krankenhaushygiene-Workshop „Prävention, Surveillance und Kontrolle nosokomialer Infektionen in der Pädiatrie"
Fortbildungsveranstaltung des Hygiene-Instituts der Universität Bonn
Thema und Schwerpunkte: Perspektiven der Krankenhaushygiene in der Pädiatrie / Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet der Krankenhaushygiene in der stationären Kinderheilkunde (krankenhaushygienische Anforderungen an die neonatalogische und pädiatrische Intensivmedizin, Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten)
Tagungsort: Beethovenhalle-Südflügel, Wachsbleiche 16, 53111 Bonn
Teilnahme: beschränkt, Anmeldung bis zum 30.9.1999
Teilnehmergebühr: gebührenfrei
Auskunft: Frau Hombach, Hygiene-Institut der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Tel. 0228/287 55 23, Fax: 0228/287 56 45, e-mail: hombach@mailer. meb.uni-bonn.de

2000

Januar

Berlin 14.-15.1.
DGHM-Fachgruppe Krankenhaushygiene: 4. Berliner Workshop „Nosokomiale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten"
Themen: Ziel des Workshops ist es am 14.1., mit Hilfe von nationalen und internationalen Referenten die unterschiedlichen Schwerpunkte, die sich aufgrund der verschiedenen Ursachen der Immunsuppression und der daher unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen ergeben, darzustellen, zu analysieren und durch aktuelle Untersuchungsergebnisse zu illustrieren. Der 15.1. ist für die Präsentation von aktuellen Ausbruchuntersuchungen und Surveillance-Ergebnissen bzw. Erfahrungen bei deren Umsetzung reserviert.
Dauer des Workshops am 14.1.: 14.00-20.30 Uhr, am 15.1.: 8.00-13.00 Uhr. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 100 Personen begrenzt. Letzter Termin für die Anmeldung von Kurzvorträgen: 15.11.1999. Die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,- (einschl. Kaffee, Tee, Imbiß).
Organisation und Anmeldung: Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Frau Gebhardt, Heubnerweg 6, 14059 Berlin, Tel.: (030)450 61 002, Fax: (030)450 61 900, e-mail: ursula.gebhardt @charite.de

März

Bonn 29.-31.3.
8. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHUI)
Themen: Wasserhygiene, Hygiene in privaten und öffentlichen Einrichtungen, Hygiene in Krisensituationen
Auskunft: Kirsten Oltmanns, Hygiene-Institut, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287 47 77, Fax: 0228/287 48 85, e-mail: Oltmanns@mailer.meb.uni-bonn.de, Internet: www.meb.uni-bonn.de/hygiene/

Juni

München 13.-17.6.
Vielfalt und Einheit - Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40, e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

November

Hamburg 22.-25.11.
5. Deutscher Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin DIVI
Ort: CCH-Congress Centrum Hamburg
Themen: Intensivstationsmanagement / Polytrauma / Rettungs- und Notfallmedizin / Organversagen / Infektion / Grenzen der Intensivtherapie / Transplantation
Kongreßintegriert finden auch diesmal ein Pflegesymposium und ein Rettungsdienstsymposium statt. Es werden ca. 5000 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum erwartet.
Auskunft: DIVI 2000, CCH-Congress Organisation, Postfach 30 24 80, 20308 Hamburg, Tel.: (040)3569-2247, Fax: (040)3569-2269, e-mail: divi2000@cch.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 751-752 © Springer-Verlag 1999

„... und wenn sie kommt?"

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

seit zwanzig Jahren gibt es keine Pokken mehr auf der Welt, der amerikanische Kontinent wurde in diesem Jahrzehnt von der Kinderlähmung befreit und auch die Masern könnten bald ausgerottet sein, würde man sich besonders hierzulande nur ein wenig mehr anstrengen. Mit der Grippe aber müssen wir leben – und das wohl noch eine ganze Zeit lang.

Wie Heckler und Baillot in ihrem Beitrag „Neue Influenza A-Subtypen aus Hongkong – H5N1 und H9N2" darlegen, ist das Reservoir an verschiedenen Subtypen in der Tierwelt, besonders bei Vögeln und Schweinen, zu groß, um die Influenza eradizieren zu können. Vielmehr müssen wir uns vergegenwärtigen, daß beim Menschen neue sowie nach längerer Zeit wieder auftauchende Influenzavirus-Subtypen eine Pandemie auslösen können. In diesem Jahrhundert gab es deren vier: 1918 die „Spanische" mit über 20 Millionen Todesopfern, 1957 die „Asiatische", 1968 die „Hongkong-" und 1977 die „Russische" Grippe. – Eigentlich wären wir „bald einmal wieder dran!" Sind wir darauf vorbereitet und was können wir überhaupt tun?

Rationale Grundlage einer jeden Präventions- und Bekämpfungsstrategie ist eine gute Surveillance.

Das Influenza-Überwachungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO) feiert dieses Jahr sein 50jähriges Jubiläum. Es wurde im Laufe dieser Jahre insbesondere auch durch Entwicklungen in der Diagnostik fortlaufend verbessert. Seit 1992, immerhin, hat sich mit dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) auch in

Deutschland ein effizientes Überwachungssystem entwickelt. Uphoff, Heckler und Schweiger demonstrieren in ihrem Artikel die Bedeutung der Surveillance auch für die klinische Diagnose der Influenza, der angesichts neuer Therapiemöglichkeiten (vgl. hierzu den Beitrag von Leitzke) ein höherer Stellenwert zukommt.

Angesichts der Ereignisse in Hongkong 1997, welche die Gefahr einer jederzeit drohenden Influenzapandemie noch einmal sehr deutlich machten, hat die WHO Anfang dieses Jahres einen „Influenza pandemic preparedness plan" herausgegeben, der Gesundheitsbehörden helfen soll, besser auf künftige Bedrohungen durch Pandemien vorbereitet zu sein. Hauptaufgabe der WHO muß es dabei sein, die weltweite Surveillance hinsichtlich des Auftretens neuer Subtypen zu unterstützen bzw. zu gewährleisten und für die möglichst unverzügliche Bereitstellung geeigneter Saatviren für die Impfstoffherstellung zu sorgen. Was die WHO angesichts der weltweit unterschiedlichsten politischen und administrativen Traditionen sowie der sozioökonomischen und kulturellen, infrastrukturellen, klimatischen und geographischen Besonderheiten aber kaum einem Staat abzunehmen vermag, ist die Logistik und die Umsetzung der Maßnahmen. Heckler und Baillot plädieren deshalb in diesem Heft zu recht für einen nationalen Pandemie-Vorsorgeplan auch in Deutschland.

Geht man davon aus, daß es sich bei einer kommenden Pandemie um einen Erreger mit einer hohen Virulenz handeln könnte, der sich aufgrund des regen internationalen Reiseverkehrs rasant ausbreitet, gegen den in der Bevölkerung keinerlei Teilimmunität besteht und gegen den ein Impfstoff nicht rechtzeitig und nicht in ausreichender Menge entwickelt werden kann (worst-case-scenario), sind die Möglichkeiten, Vorkehrungen für eine Pandemie zu treffen, äußerst begrenzt. Es sind bei weitem mehr Fragen offen als diskutiert.

Grundsätzlich bestehen drei Möglichkeiten der Prävention: Expositionsschutz, Immunisierung und medikamentöse Prophylaxe.

Expositionsschutz

Am Anfang wird man vielleicht noch versuchen, Krankheitsverdächtige möglichst schon bei der Einreise aus Ausbruchsgebieten zu isolieren. Über die Wirksamkeit und Akzeptanz des Tragens eines Mund-Nasen-Schutzes in der Öffentlichkeit liegen nur unzureichende In-

Dr. Rüdiger Fock
Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 80,
D-13302 Berlin

formationen vor. Bei unserem Lebens- und Demokratieverständnis und bei unserer eng vernetzten Wirtschaft wird man sich gegebenenfalls schwer tun, Versammlungen und Veranstaltungen rein vorsorglich – das hieße in einem solchen Falle: ***rechtzeitig*** *– zu verbieten, „ambulante" Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen!) zu schließen und den Gebrauch von Massenverkehrsmitteln einzuschränken. Die Anordnung dieser wie aller anderen Maßnahmen obliegt in unserem föderalen Staat den sechzehn Bundesländern bzw. den einzelnen kommunalen Behörden, so daß ein einheitliches Vorgehen nicht unbedingt gewährleistet ist.*

Immunisierung

Ging man bisher davon aus, daß die Entwicklung eines Impfstoffes gegen einen neuen Pandemiestamm mindestens sechs bis acht Monate in Anspruch nimmt, zeichnen sich jetzt Möglichkeiten ab, diese Zeit durch den Einsatz eines Bruchteils der bisher eingesetzten Antigenmenge in Kombination mit einem potenten Adjuvans oder durch Verwendung von inaktivierten Ganzvirus- anstelle von Spaltvakzinen zu verkürzen. Die sich aus der Pathogenität der H5-Variante (Hongkong 1997) gegen Hühner und Hühnereier ergebende Schwierigkeit, einen Impfstoff herzustellen, läßt sich möglicherweise künftig z.B. mittels Gentechnik oder Anzüchtung in Zellkulturen umgehen. Dennoch ist noch keineswegs sicher, daß in einem vergleichbaren Fall rechtzeitig ein Impfstoff in ausreichender Menge zur Verfügung stünde [1].

Chemoprophylaxe

Bei Ausbruch einer Epidemie oder Pandemie kommt grundsätzlich eine medikamentöse Prophylaxe mit Amantadin bzw. Rimantadin und künftig auch mit Neuraminidase-Inhibitoren in Betracht, so lange ein Impfstoff nicht oder nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Schwierigkeiten ergeben sich aus der bekannten bzw. möglichen Resistenzentwicklung, den nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen (besonders des Amantadins), aber auch des Rimantadins. Weiter ist die mangelnde Erfahrung mit den sich in Deutschland zur Zeit noch nicht auf dem Markt befindlichen Neuraminidase-Hemmstoffen ein Problem.

„Jedes Jahr ist ein Influenza-Jahr!"

In einem noch auszuarbeitenden deutschen Influenza-Pandemieplan wird man sich u.a. dazu äußern müssen, wie man denn bei einer drohenden Pandemie einerseits die Pharmaindustrie dazu verpflichten kann, rechtzeitig ausreichend Impfstoffe und geeignete Chemotherapeutika zu produzieren und den Export zu reglementieren, andererseits aber deren ökonomische und haftungsrechtliche Risiken staatlicherseits absichert – wenn z.B. ein noch nicht hinreichend geprüfter Impfstoff zur Anwendung kommen muß. Anders als z.B. das britische Gesundheitssystem, das schon seit längerem ab einem bestimmten Alter der Patienten die Kosten für eine Dialysebehandlung nicht mehr übernimmt, konnte man hierzulande aufgrund des besseren Sozialversicherungssystems bisher solchen ethisch belastenden ungeklärten Fragen aus dem Weg gehen, welchen Bevölkerungsgruppen ggf. Priorität bei der Versorgung mit einem limitierten Angebot an Impfstoffen und Mitteln zur Chemoprophylaxe eingeräumt werden sollte. Sollten wir bereits jetzt ausreichend Medikamente zur Prophylaxe einlagern oder sollte sich jeder Bürger entsprechend selbst bevorraten?

Über eine aktuelle, den Erfordernissen eines vorbeugenden Infektionsschutzes hinreichend gerecht werdende Infrastruktur und Logistik verfügen wir hierzulande noch nicht. Vorschläge für das Vorgehen bei außergewöhnlichen Seuchengeschehen werden derzeit von der Arbeitsgruppe Seuchenschutz erarbeitet [2]. In einem Kinderspiel heißt es: „Wer fürchtet sich vor'm bösen Mann?" „Niemand!" „Und wenn er kommt?" „Dann laufen wir!" Es fragt sich bloß wohin – bei einer Pandemie.

Bei aller gebotenen Dringlichkeit, mit der die Arbeitsgruppe Seuchenschutz und das Robert Koch-Insitut gegenwärtig an einem praktischen Vorschlag für einen nationalen Pandemie-Plan arbeiten, darf nicht außer acht gelassen werden, daß Influenzapandemien zwar mit einer hohen Mortalität verbunden sind und sich alle zehn bis vierzig Jahre ereignen, daß es aber die alljährlichen Ausbrüche sind, die – kumulativ – die größten Auswirkungen auf die Gesellschaft haben [3]. Die letzte Influenza-Saison mit schätzungsweise sieben bis acht Millionen zusätzlichen Arzt-Patientenkontakten und fünf Millionen Arbeitsunfähigkeiten wurde kürzlich schon in die aktuelle gesundheits- und sozialpolitische Diskussion als maßgebliches Argument eingebracht. Nach Szucs [4] verursacht die Grippe jährliche Kosten in Höhe von über fünf Milliarden Mark, 900 Millionen für die ambulante und stationäre Behandlung sowie Arzneimittel, 4,4 Milliarden durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit.

Nach wie vor ist die rechtzeitige Impfprophylaxe als wichtigste Maßnahme der Influenza-Bekämpfung allen Risikogruppen entsprechend den STIKO-Empfehlungen nachdrücklich anzuraten. Jedes Jahr ist ein Influenza-Jahr!

Ihr

Rüdiger Fock

Literatur

1. Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood, JM (1999) **The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997.** Emerging Infectious Diseases 5: 195–203
2. Fock R, Wirtz A, Peters M, Finke EJ, Koch U, Scholz D, Niedrig M, Bußmann H, Fell G, Bergmann H (1999) **Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten.** Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42: 389–401
3. Francis B (1999) **Meeting the challenge of influenza.** Influenza – Information and news on influenza of the European Scientific Working Group on Influenza (ESWI) 10: 4–5
4. Ärzte-Zeitung Nr.145 vom 4. August 1999: **Virusgrippe kostet jedes Jahr einige Milliarden Mark.**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 753–757 © Springer-Verlag 1999

R. Heckler
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover

Rückblick auf die Influenza-Saison 1998/99

Zusammenfassung

Die letzte Influenza-Saison erstreckte sich über den gesamten Winter 1998/99. Zu Beginn war besonders der Süden Deutschlands betroffen, im weiteren Verlauf der Osten und Norden des Landes. Mehr als 2000 Influenzaviren wurden isoliert und als Influenza A(H3N2) (67%) und Influenza B (33%) identifiziert. Alle Viren entsprachen den erwarteten Virusvarianten, die als Komponenten in der Impfstoffkombination verwendet worden sind. Die diesjährige Influenzawelle war insgesamt stärker als in den beiden Jahren zuvor.

Schlüsselwörter

Influenza · Sentinel · Surveillance

Verlauf der Influenza-Saison

Die Influenzasaison 1998/99 erstreckte sich über 20 Wochen von der 48. Kalenderwoche bis zur 15. Kalenderwoche 1999. Schon im Oktober 1998 war die Morbidität an akuten respiratorischen Infektionen (ARE) angestiegen. Diese Erkrankungswelle war aber nicht auf Influenza, sondern auf andere Krankheitserreger zurückzuführen. So konnte von Oktober bis in den Dezember eine Erkrankungswelle registriert werden, die vor allem auf Infektionen mit Mykoplasmen und Adenoviren zurückzuführen war. Auffällig war besonders das gehäufte Auftreten der Mykoplasmeninfektionen, die auch in den Nachbarländern nachgewiesen wurden. Großbritannien verzeichnete z.B. eine Mykoplasmenwelle, die deutlich über Durchschnitt lag, so wie sie etwa alle fünf Jahre vorkommen kann. Im Dezember bis zur Jahreswende 98/99 stiegen die Erkrankungszahlen nochmals an. Vermehrt wurden neben anderen respiratorischen Erregern vor allem RS-Infektionen nachgewiesen, wie sie im Jahresverlauf für diese Zeit typisch sind. Die ersten Isolate, Influenza A (H_3N_2), in der 48. und 49. Woche stammten aus Rachenabstrichproben von Patienten aus Baden-Württemberg und Bayern. Der Nachweis der ersten Isolate korrelierte mit einem mäßigen Anstieg der Morbidität der Sentinelsysteme.

„Neben der Zirkulation von Influenzaviren wurden im Herbst/Winter 1998/99 auch andere Erreger wie Mykoplasmen, Adenoviren und RS-Viren als Erreger akuter respiratorischer Infekte vermehrt nachgewiesen."

Ab Anfang Januar stieg die Zahl der Influenza-Isolate sprunghaft an und markierte den Beginn einer kräftigen Influenzawelle, besonders betroffen war der Süden Deutschlands. Synchron mit der Influenza A-Welle wurden mit einer leichten Verzögerung von etwa zwei Wochen auch Influenza B-Viren gefunden. Das Zahlen-Verhältnis von Influenza A zu Influenza B betrug während der Saison insgesamt etwa 2:1. Ein erster Höhepunkt der Gesamt-Influenzaaktivität zeichnete sich in der vierten bis fünften Kalenderwoche ab, von der besonders der Süden Deutschlands betroffen war. In einer zweiten Erkrankungswelle wurden Influenzaviren später in der siebten bis neunten Woche verstärkt im Norden und Osten der Bundesrepublik gefunden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über

Dr. Rolf Heckler
Nationales Referenzzentrum Influenza,
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt,
Roesebeckstraße 4, D-30449 Hannover

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 753–757 © Springer-Verlag 1999

R. Heckler

The influenza season of 1998/99 in retrospect

Summary

In 1998/99 the influenza season lasted the complete winter. While the early season hit particularly the southern parts of Germany, later on mainly the eastern and northern parts were affected. Over 2000 influenza viruses were isolated and identified as influenza A (H3N2) (67%) or influenza B (33%). All isolates met the expected virus variants which were part of the current vaccine. Altogether, the influenza activity was more intense than in the two previous years.

Key words

Influenza · Sentinel · Surveillance

alle serologisch nach Varianten typisierten Influenzaviren der letzten Saison, die im NRZ typisiert, gelagert und mit Herkunftsnamen katalogisiert wurden.

Die Virusisolate

Insgesamt sind im Winter 2106 Virusisolate gezählt worden, 1411 Influenza A(H3N2) und 695 Influenza B, entsprechend 67% bzw. 33%, die aus eigener Anzüchtung in den NRZ und von einsendenden Laboratorien stammen. In der Feintypisierung nach Influenzavarianten wurden die isolierten Influenza A(H3N2)-Viren als „Sydney/5/97-like" charakterisiert. Diese Variante wurde zum erstenmal im Mai 1997 in Australien nachgewiesen. Ähnliche Virusvarianten wurden im Herbst 1997 in asiatischen und amerikanischen Ländern gefunden (Kanada im September, USA im Oktober). In Europa setzten sich im Januar 1998 die Sydney-Viren gegen den damals verbreiteten Stamm A/Wuhan/359/95(H3N2) durch und dominieren seitdem auch bei uns in der Bundesrepublik.

In dieser Saison unterschieden sich die bei uns gefundenen Isolate nicht wesentlich von den Isolaten aus anderen europäischen Ländern. Durch Sequenzanalysen (Dr. Hay, WHO Collaborating Center, London) einiger ausgewählter Virusisolate, z.B. A/NRW/30/98, wurden Abweichungen in der HA-Sequenz festgestellt, ähnlich zu Virusisolaten aus Schweden und Schottland. Die Abweichungen der neuen Varianten waren sehr heterogen aber nicht gravierend, so daß sich bis zur Deklaration der neuen Impfstoffzusammensetzung im Februar keine neue dominierende Variante herausgebildet hatte. Einige im März und April isolierte H3N2-Viren wiesen eine verminderte Reaktion mit den Referenzseren im Hämagglutinationshemmtest auf, ein Hinweis auf eine stattgefundene Drift. Die genaue sequenzanalytische Untersuchung dieser Virusisolate dauert noch an.

Influenza B wurde schon relativ früh in der letzten Saison isoliert (Tabelle 2). Schon ab der 50. KW wurde der Typ B parallel mit Influenza A gefunden. Im Vergleich mit A(H3N2)-Viren ist bei den

Tabelle 1
Influenza A(H3N2)-Isolierungen 1998/99. Gesamtzahl aller im HHT feintypisierten Influenza A-Viren, geordnet nach Herkunfts-Bundesland

Bundesländer	1998						1999														
Woche	48.	49.	50.	51.	52.	53.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	Sa.
Schleswig-Holstein						1				2						1					4
Hamburg							2	3	9	5		4	8	8	3		2				44
Mecklenburg-Vorpommern									3	1	3	2	1	10				2			22
Niedersachsen			1	4	2		4	10	10	13	24	23	43	47	24	21	11	6	1	1	245
Sachsen-Anhalt			1		1				9	2	3		2			1					19
Berlin		1	1	4	1		1	16	20	18	22	27	15	22	30	8	10	6	1		203
Brandenburg				1	1				10	3	3	4	3	12	9	10	5	3			64
Sachsen							1	10	18	25	27	27	26	12	13	16	4	4	2		185
Thüringen									2		2				1	2					7
Nordrhein-Westfalen				2	1		3	5	1	5	19	7	21	34	24	9	3				134
Hessen										1	7	3		1	1	1					14
Rheinland-Pfalz							2	2	2	5	4	7	8	10	5	6	2	1			54
Saarland									2	1	1	2			4	2	1				13
Baden-Württemberg		1	2	4	1	2	1	4	22	62	25	17	21	19	14	4	5	3	2		209
Bayern	2	4	8	6	2			6	16	29	23	24	29	17	11	9	7	1			194
Summe	**2**	**6**	**13**	**21**	**9**	**3**	**14**	**56**	**124**	**172**	**163**	**147**	**177**	**192**	**139**	**90**	**50**	**26**	**6**	**1**	**1411**

Tabelle 2

Influenza B-Isolierungen 1998/99. Gesamtzahl aller feintypisierten Influenza B-Viren, geordnet nach Herkunfts-Bundesland

Bundesländer	1998						1999														
	Woche 48.	49.	50.	51.	52.	53.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	Sa.
Schleswig-Holstein							1														1
Hamburg					1				3	2	2	1	2	2							13
Mecklenburg-Vorpommern															1						1
Niedersachsen			1					2	1	3	6	8	11	11	9	6	5	2	1	1	67
Sachsen-Anhalt										2			1		2		1				6
Berlin								2	1	1		4	3	5	6	7	3	1	1		34
Brandenburg									1						2	1					4
Sachsen		1						1	18	15	21	18	12	11	18	17	24	24	3	1	184
Thüringen										1	1			1							3
Nordrhein-Westfalen						2	2	7	9	7	10	8	2	6	8	2					63
Hessen				3				1	1	4	3		1	1	2						16
Rheinland-Pfalz						2		7	11	13	5	3	10	7	4	3	1	1			67
Saarland														3	3	1					7
Baden-Württemberg				1	2		4	3	22	49	20	24	15	6	4	3	2	1			156
Bayern				1			1		3	27	6	5	5	4	5	12	4				73
Summe		1	1	5	3	4	8	23	70	124	74	71	62	57	64	52	40	29	5	2	695

Influenza B-Viren die Drift zu veränderten Varianten sehr schwach ausgeprägt. Die meisten isolierten Influenza B-Viren reagierten im HHT gut mit den Antiseren gegen B/Beijing/184/93 und B/Harbin/7/94, den aktuellen Referenzseren, die sich wenig voneinander unterscheiden. Einige der Influenza B-Viren zeigten leicht reduzierte Titer gegen B/Beijing/184/93-Antiserum, aber alle zum Schluß der Saison getesteten Isolate waren antigenetisch eng mit B/Yamanashi/166/98 verwandt, der neuen für Impfstoffe vorgeschlagenen Komponente der Saison 1999/2000.

Influenza A(H1N1) konnte in der Saison 98/99 in Deutschland nicht nachgewiesen werden. Der Subtyp wurde allerdings laut WHO-Flunet in Portugal, Kroatien und Rußland isoliert, spielte aber in bezug auf das Krankheitsgeschehen auf der nördlichen Hemisphäre keine große Rolle.

Auswirkungen

Im Winter 98/99 wurden im Vergleich mit anderen Jahren sehr viele Influenzaviren durch PCR und Zellkultur nachgewiesen und isoliert. Die starke Zunahme der Isolate ist darauf zurückzuführen, daß einige Pharmafirmen wissenschaftliche Studien durchgeführt haben, in die verschiedene große Laboratorien eingebunden waren. Da die absolute Zahl der Virusnachweise von der Anzahl der Einsendungen in alle beteiligten Laboratorien abhängt, die Zahl der Gesamteinsendungen in der BRD aber unbekannt ist, sagt die Anzahl der Virusnachweise nichts über das Ausmaß der Influenzawelle aus. Um eine gewisse Normierung einzuführen, wurden von den NRZ wöchentlich die Positivenquoten erhoben, d.h. die Anzahl der Influenzanachweise

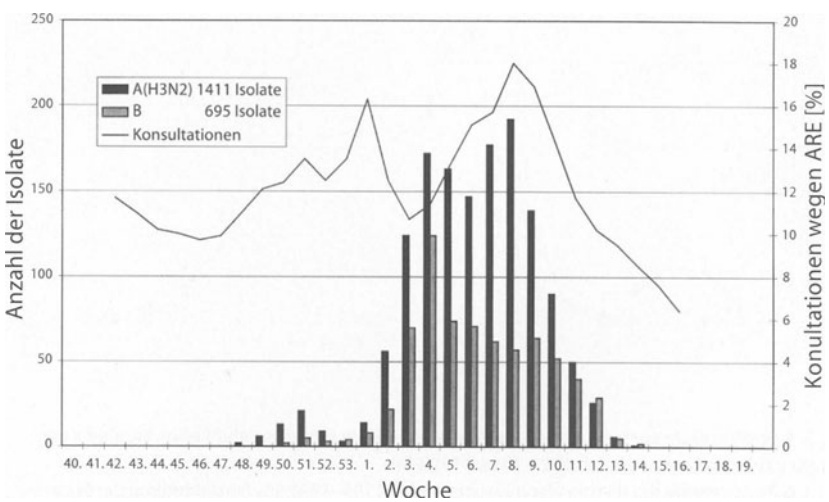
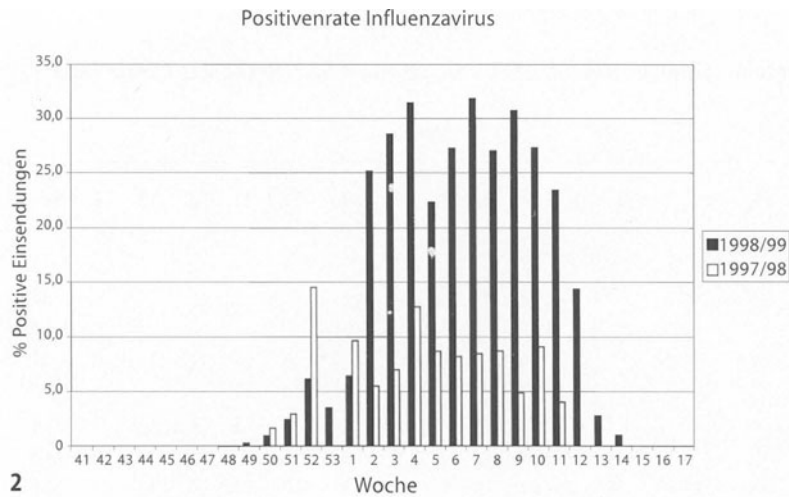
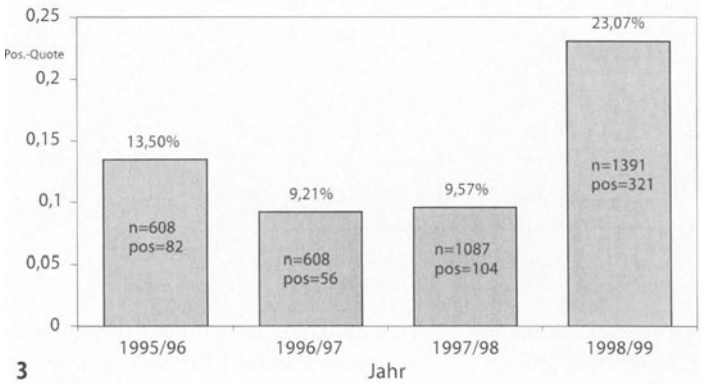


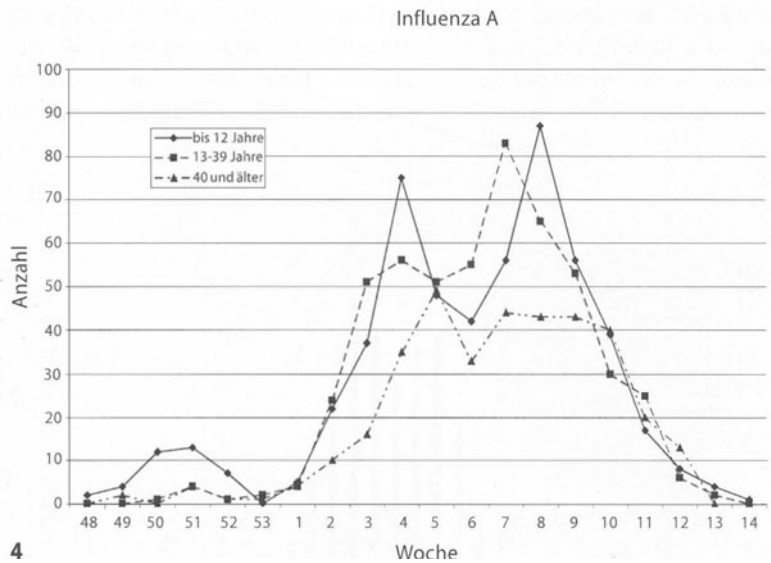
Abb. 1 ▲ **Influenza A- und B-Isolate. Vergleich der Virusisolierungen aus den NRZ und anderer Laboratorien mit der Auswertung der AGI Marburg (akute respiratorische Erkrankungen je 100 Praxiskontakte in Prozent)**



2



3



4

Abb. 2 ▲ **Positivenrate der Influenzanachweise in den NRZ in Hannover und Berlin. Vergleich der letzten beiden Influenza-Wellen 1997/98 und 1998/99**
Abb. 3 ▲ **Positivenrate der letzten vier Influenzawellen 1995–1999 aus Einsendungen der Surveillance (AGI) an das NRZ Hannover**
Abb. 4 ▲ **Influenza A-Virus-Isolierungen. Zeitliche Verteilung in drei Altersgruppen**

in den NRZ wurde in Relation zu den Rachenabstrich-Einsendungen in Hannover und Berlin gesetzt (Abb. 2). Diese Positivenrate erreichte in der zweiten bis dritten und in der siebten bis zehnten Kalenderwoche Werte um 30%, etwa das zweifache der Werte vom Vorjahr. Die Methode ist sehr gut dazu geeignet, die Peaks der Influenzawelle zu erfassen.

Aussagekräftiger in bezug auf das Ausmaß einer Influenzawelle wird die Darstellung der Positivenrate, wenn man das Kollektiv der Einsender beschränkt und relativ konstant hält. In Abbildung 3 sind die Positivenraten in Prozent aus Einsendungen der Surveillance (AGI an das NRZ Hannover) der letzen Jahre dargestellt.

„Erste vorläufige Auswertungen deuten darauf hin, daß die Influenzawelle 1998/99 hinsichtlich der Erkrankungszahlen die Vorjahre übertraf und an die letzte größere Welle von 1995/96 heranreichte."

Die Influenza-Epidemie 1995/96 war mit mehr als 30 000 Todesfällen bundesweit verhältnismäßig stark ausgeprägt. Die über die gesamte Saison gemittelte Positivenrate beträgt in diesem Jahr 13,5%. Vergleichsweise niedrig fallen dagegen die Raten in den beiden Folgejahren mit unter 10% aus. In der letzten Epidemie 98/99 erreicht die Positivenrate einen Wert über 23%. Die Werte deuten darauf hin, daß die letzte Epidemie 98/99 zu einer Morbidität geführt hat, die in ihrem Ausmaß die Vorjahre übertrifft. Nach Erhebungen der AGI blieb zwar die Morbidität zum Höhepunkt der Influenza-Welle 1998/99 deutlich hinter der von 1995/96 zurück; die AGI kommt jedoch auch zu dem Schluß, daß etwa vergleichbar hohe Erkrankungszahlen in den beiden Jahren angenommen werden müssen (ca. 7 bis 8 Mio. zusätzliche Arzt-Patientenkontakte in den Wochen zwei bis elf, ca. 4,5 bis 5 Mio. zusätzliche Arbeitsunfähigkeiten).

Wertet man die bei den Isolaten erhobenen Patientendaten aus, so ist zu erkennen, daß die Erkrankungswelle nicht wie im Vorjahr besonders jüngere Menschen erfaßte, sondern sich über alle Al-

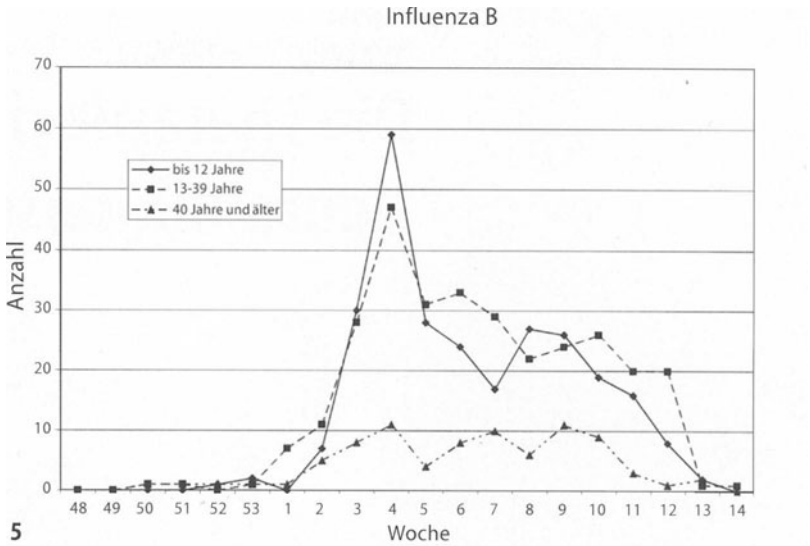
tersgruppen verteilte mit einer leichten Häufung bei den mittleren und älteren Jahrgängen (Abb. 4).

Die Verteilung der Influenza-Virusisolate in der letzten Saison (Abb. 1) weist drei Peaks auf: in der 51. Woche, 4. Woche und 9. Woche. Nach einem anfänglichen Ansteigen der Anzahl der Isolate ist der Einbruch um die Jahreswende wahrscheinlich auf die Feiertage zurückzuführen. Der Gipfel in der 4. Woche setzt sich etwa zu gleichen Anteilen aus Influenza A- und B-Isolaten zusammen, während der letzte Peak hauptsächlich durch das erneute Ansteigen von Influenza A verursacht wird. Die Schwankungen sind am deutlichsten in der Gruppe der Kinder bis 12 Jahre zu beobachten (Abb. 5). Die zeitliche Verzögerung, mit der sich die Influenzawelle vom Süden über Osten nach Norden verlegte, wird in Abb. 6 deutlich. In der vierten bis fünften Woche war vor allem der Süden und Südwesten betroffen. Der Peak in der 8. und 9. Woche war mehr im Norden zu verzeichnen.

Impfstoffzusammensetzung für die nächste Saison 1999/2000

Die WHO hat Anfang des Jahres die empfohlene Impfstoffkombination für die nördliche Hemisphäre bekanntgegeben. Der Impfstoff sollte die folgenden Komponenten enthalten:

- Influenza A(H3N2): A/Sydney/5/97–ähnlich
- Influenza A(H1N1): A/Beijing/262/95–ähnlich
- Influenza B: B/Beijing/184/93–B/Yamanashi/166/98-ähnlich (für Europa wird ein ähnlicher Stamm empfohlen)



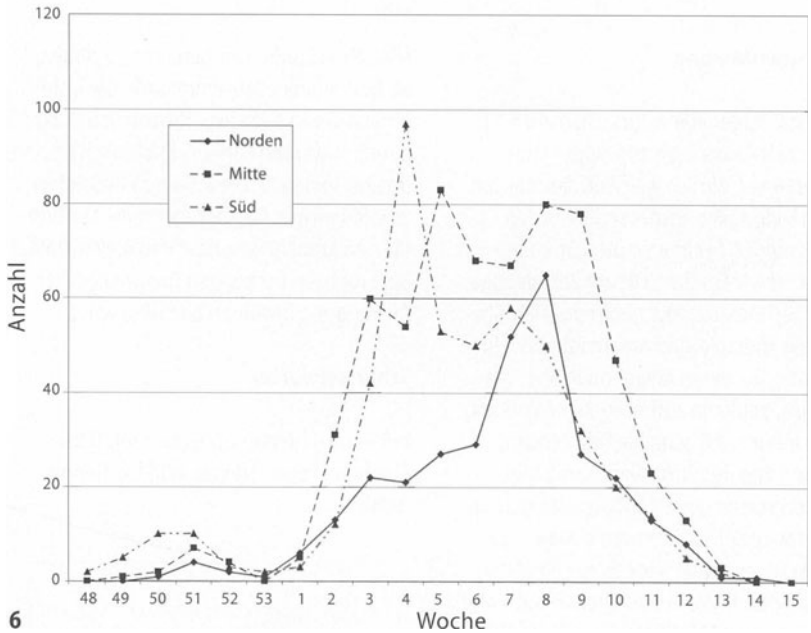


Abb. 5 ▲ **Influenza B-Virus-Isolierungen. Zeitliche Verteilung in drei Altersgruppen**
Abb. 6 ▲ **Verteilung der Influenza A-Isolate nach den Regionen Norden, Mitte und Süden Deutschlands. Norden: Schleswig-Holstein, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen. Mitte: Sachsen-Anhalt, Berlin, Brandenburg, Sachsen, Thüringen, Nordrhein-Westfalen, Hessen. Süden: Rheinland-Pfalz, Saarland, Baden-Württemberg, Bayern**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 758–762 © Springer-Verlag 1999

S. Leitzke
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Die Therapie der Influenza mit Neuraminidase-Inhibitoren

Zusammenfassung

Influenza-Epidemien verursachen auch heute noch – trotz breit angelegter Impfkampagnen – jährlich weltweit Zehntausende von Todesfällen, insbesondere in den Risikogruppen der älteren oder immungeschwächten Menschen. Die zur Zeit als zugelassen verfügbaren Arzneimittel zur Prophylaxe bzw. Therapie sind Amantadin oder Rimantadin, bei deren Anwendung aber gravierende Probleme auftreten: keine Wirkung gegen Influenza B, schnelle Resistenzentwicklung und deutliche Nebenwirkungen. Dagegen zeigen gezielt entwickelte, gegen influenza-spezifische Neuraminidasen gerichtete Hemmstoffe wie das nur inhalativ anzuwendende Zanamivir und das auch oral verfügbare GS4071/GS4104 sowohl in vitro als auch in Tiermodellen und in experimentellen Humanstudien eine prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit gegen Influenza A und B, gekoppelt mit einer geringen Nebenwirkungsrate. In Zellkulturmodellen sind gegen beide Substanzen resistente Influenza-Stämme aufgetreten, das Ausmaß der Resistenzentwicklung bei klinischer Anwendung der Neuraminidase-Inhibitoren ist aber noch ungeklärt. Der bisher erkennbar größte Nachteil der Neuraminidase-Inhibitoren besteht darin, daß die Therapie wie bei der Anwendung von Amantadin/Rimantadin innerhalb von 30 bis 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome beginnen muß, was für den klinischen Alltag eher unrealistisch erscheint. Noch bleibt es gezielt angelegten klinischen Studien vorbehalten zu zeigen, ob Neuraminidase-Hemmstoffe, die bisher überwiegend nach experimentellen Daten beurteilt werden können, tatsächlich imstande sind, in den für die Influenza besonders empfänglichen Risikogruppen die Morbidität, den Krankheitsverlauf und die Mortalität bei prophylaktischer und therapeutischer Anwendung positiv zu beeinflussen.

Schlüsselwörter

Influenza-Chemoprophylaxe · Influenza-Chemotherapie · Neuraminidase-Hemmstoffe

Derzeitige Prophylaxe und Therapie der Influenza

Influenza-Viren der Typen A und B verursachen weltweit auch heute noch nahezu in jedem Winter Epidemien bzw. Pandemien. Bei ansonsten gesunden Erwachsenen, älteren Kindern und Jugendlichen verläuft die Infektion in der Regel komplikationslos, führt aber zu erhöhten Fehlzeiten in der Schule und am Arbeitsplatz. Für Risikopatienten, zu denen Säuglinge und Kleinkinder, ältere Personen und Patienten mit für einen schweren Verlauf einer Influenza-Infektion prädisponierenden Grunderkrankungen wie eingeschränkter Lungenfunktion, angeborenen oder erworbenen Herzkrankheiten und Immundefekten gehören, ergeben sich bei einer Influenza-Infektion vermehrt Komplikationen und eine Erhöhung der Mortalitätsrate [1].

In diesem Personenkreis werden zur Influenza-Prophylaxe Impfkampagnen mit inaktivierten Influenza-Viren durchgeführt. Aufgrund der Variabilität der Virusantigene muß die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe allerdings jedes Jahr den aktuellen Influenza-Epidemiestämmen angepaßt werden. Eine weitere Möglichkeit der Influenza-Prophylaxe besteht in der Gabe von Amantadin bzw. des Amantadin-Derivates Rimantadin [2]. Die Wirkung beider Substanzen zielt auf die Biosynthese von Influenza A-/Influenza C-Viren, nicht aber auf Influenza B-Viren, indem die Freisetzung von Virusnukleinsäuren im Zytoplasma infizierter Zellen gehemmt wird. Die oben beschriebene Chemoprophylaxe mit Amantadin wird überwiegend bei ungeimpften, aber besonders infektionsgefährdeten Personen beim Ausbruch einer Influenza A-Epidemie angewendet und kann hier bei 70 bis

Dr. med. Sabine Leitzke
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, D-13353 Berlin
e-mail: s.leitzke@bfarm.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 758–762 © Springer-Verlag 1999

S. Leitzke

The therapy of influenza with neuraminidase inhibitors

Summary

Despite wide-spread immunisation programs epidemic influenza continues to cause ten thousands of deaths worldwide, every year, especially in the high risk groups of elderly or immunocompromised persons. At present, amantadine and rimantadine are the only approved agents available for prophylactic and therapeutic use, yet, the deployment of these substances is problematic: neither of the two drugs is effective against influenza B, their use is accompanied by rapid development of viral resistance, and they show many adverse effects. In contrast, zanamivir and GS4071/GS4104 are rationally developed influenza-specific neuraminidase inhibitors, proving prophylactic and therapeutic efficacy against influenza A and B, as well in vitro as in animal models, and in experimental human studies. Zanamivir and GS4071/GS4104 are well tolerated without adverse reactions after topic and oral administration, respectively. Resistant viral strains have been found in cell culture in the presence of both drugs, but the frequency of resistance emergence during clinical use is unclear. To date, the biggest recognizable disadvantage of neuraminidase inhibitors and Amantadin/Rimantadin alike is that they need to be given within 30–48 h after onset of symptoms, but seeking medical attention at this stage of infection does not seem to be realistic in medical practice. As neuraminidase inhibitors up to now could mainly be assessed by experimental data, specifically performed clinical trials will have to prove the positive influence of these drugs on the morbidity, course of infection, and mortality of high risk persons when administered for prophylaxis as well as for therapy.

Key words

Influenza drug prevention · Influenza drug therapy · Neuraminidase inhibitors

90% der derart behandelten Patienten das Auftreten der klinischen Symptome verhindern.

„Für eine kausale Therapie oder Prophylaxe der Influenza standen bisher neben der Influenza-Impfung nur die gegen Influenza B-Viren unwirksamen Substanzen Amantadin und Rimantadin zur Verfügung."

Amantadin bzw. Rimantadin können darüber hinaus auch therapeutisch gegen Influenza A eingesetzt werden. Die spezifische Influenza-Therapie mit Amantadin muß aber spätestens 48 Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome beginnen, um die Ausprägung der Krankheitserscheinungen, vor allem Fieber und eine Tracheobronchitis, deutlich zu verringern. An Nebenwirkungen sind – vor allem bei niereninsuffizienten Patienten – gastrointestinale Störungen, neurologische Störungen wie Unruhe, Verwirrtheit und Schlaflosigkeit, des Weiteren Kreislauf- und vereinzelt auch Herzrhythmusstörungen beobachtet worden. Bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen sollte eine Amantadin-Therapie daher möglichst unterbleiben. Darüber hinaus ist sowohl beim prophylaktischen als auch beim therapeutischen Einsatz der beiden Substanzen die Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung von Influenza-Viren gegen Amantadin/Rimantadin zu beachten [3, 4]. Komplikationslose Influenza-Infektionen werden in der Regel symptomatisch behandelt, bei bakteriellen Superinfektionen werden Antibiotika eingesetzt.

Neuraminidase-Inhibitoren: Stand der Entwicklung einer neuen Wirkstoff-Klasse gegen die Infektion mit Influenza A und B

Das Enzym Neuraminidase

Das Enzym Neuraminidase, oft auch mit dem Synonym Sialidase bezeichnet, ist ein an der Oberfläche von Influenza A- und B-Viren lokalisiertes Glykoprotein, welches in ähnlicher Form bei vielen anderen Viren, Bakterien und auch in eukaryonten Zellen vorkommt. Die Influenza-Neuraminidase spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung der neugebildeten Viren aus infizierten Zellen [5]. Weiter verhindert sie ein Verklumpen der Viren nach ihrer Freisetzung, hemmt durch Spaltung der Neuraminsäure des Respirationstraktes die Inaktivierung der Viren und fördert die Penetration der Viren in die Epithelzellen. Die direkte Aktivierung des transformierenden Wachstumfaktors β (TGF-β) durch die Influenza-Neuraminidase setzt die Apoptose virusbefallener Zellen in Gang, ein weiterer Mechanismus für die Verbreitung der Viren [6]. Ebenfalls direkt angeregt wird die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF-α), welche die Entzündungsreaktion im Respirationstrakt und damit das Auftreten der influenzatypischen Symptome fördern [7].

Möglichkeiten der Neuraminidase-Hemmung

Antikörper

Bereits in den siebziger Jahren konnte in Tiermodellen und einer experimentellen Humanstudie ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Titers influenzaspezifischer Neuraminidase-Antikörper und dem Grad des Schutzes vor einer Influenza-Infektion gezeigt werden [8]. Gegen Ende der achtziger Jahre wurde anhand von Ergebnissen aus Tierexperimenten über positive Auswirkungen der Gabe von monoklonalen Neuraminidase-Antikörpern bei einer in der Kontrollgruppe unbehandelt letal verlaufenden Influenza-Infektion berichtet [9].

Selektive Enzyminhibitoren

Nachdem sowohl 1983 die Kristallstruktur der Influenza-Neuraminidase aufgeklärt worden war [10] als auch die bedeutsame Rolle der Neuraminidase bei den Pathogenitätsmechanismen der Influenza deutlich wurde, bekam das computergestützte Design von selektiven Neuraminidase-Hemmstoffen zunehmendes Gewicht in der Influenza-For-

schung. Ausgehend von dem bereits 1969 beschriebenen [11], sowohl gegen bakterielle als auch gegen virale Neuraminidasen wirksamen Neuraminidase-Analogon DANA (2-Deoxy-2,3-dehydro-N-trifluoroacetylneuraminsäure) wurde durch Anlagerung einer Guanidino-Gruppe die 4-Guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminsäure (GG 167 bzw. Zanamivir) geschaffen. Zanamivir hemmt durch kompetitive Inhibition selektiv die Neuraminidase von Influenza A- und B-Viren [12], nicht aber bakterielle oder andere nicht-influenza-assoziierte Neuraminidasen. Unter dem Namen Relenza ist Zanamivir seit dem Juli 1999 in den USA zur Behandlung einer unkomplizierten Infektion mit Influenza-Viren zugelassen.

„Bei den jetzt neu auf den Markt kommenden Influenza-Medikamenten handelt es sich um selektive Inhibitoren der influenzaeigenen Neuraminidase."

Der große Nachteil des Zanamivirs, die kaum vorhandene orale Bioverfügbarkeit, konnte reduziert werden, indem zwei polare durch hydrophobe Seitenketten ersetzt wurden [13]. Das so entstandene GS4071 ((3R, 4R, 5S)-4-Acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexan-1-carbonsäure) zeichnet sich bei einer dem Zanamivir vergleichbaren Affinität zur Influenza-Neuraminidase – oral als Ethylester (GS4104) verabreicht – durch eine vergleichsweise weit höhere Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung aus.

Zanamivir und GS4071 (GS4104) – die beiden derzeit meistversprechenden selektiven Neuraminidase-Hemmstoffe

Die Pharmakokinetik von Zanamivir und GS4071 (GS4104)

Pharmakokinetische Untersuchungen an Mäusen ergaben eine gute Bioverfügbarkeit von Zanamivir nach intraperitonealer und topischer (nasaler) Verabreichung (Wiederfindung im Urin: zwischen ca. 40 und 70% der eingesetzten Dosis), nach oraler Gabe dagegen fanden sich nur noch 3% der Gesamtdosis im Urin wieder [14]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch nach pharmakokinetischen Untersuchungen am Menschen [15]. Durch intravenöse oder intraperitoneale Injektion erreichte hohe systemische Konzentrationen von Zanamivir werden zum einen jedoch nach sehr kurzer Zeit unverändert über die Nieren wieder ausgeschieden, zum anderen würde eine Therapie mit mehreren täglichen Injektionen von Patienten sicher schlecht toleriert werden. Als favorisierte Applikationsform für Zanamivir ergab sich daher die inhalative Applikation. Die orale Bioverfügbarkeit von GS4071 liegt in Tierversuchen ebenfalls unter 5%, während die Vorstufe von GS4071, das GS4104, auch 24 Stunden nach oraler Gabe noch zu 24% im Urin wiedergefunden werden konnte. Der größte Teil des oral gegebenen und aufgenommenen GS4104 wurde in allen untersuchten Tierarten jeweils zu der aktiven Form (GS4071) umgewandelt [16]. Auch diese Ergebnisse konnten durch Untersuchungen beim Menschen weitgehend bestätigt werden [17], so daß mit dem GS4071 bzw. seiner Vorstufe GS4104 ein oral einsetzbarer Neuraminidase-Hemmstoff für klinische Prüfungen zur Verfügung steht. Weder Zanamivir noch GS4071/GS4104 führten bei den untersuchten Applikationsformen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Als häufigste Begleiterscheinung wurden, insbesondere nach hohen Dosen der jeweiligen Substanz, Kopfschmerzen beobachtet.

Die In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit von Zanamivir und GS4071 (GS4104)

In-vitro-Untersuchungen

In vitro hemmen Zanamivir und GS4071 die Neuraminidaseaktivität und die Replikation sowohl von Influenza A- als auch Influenza B-Viren vergleichbar gut [18], wobei keinerlei zytotoxische Effekte beobachtet wurden. Eine Hemmung anderer als der influenzaspezifischen Neuraminidasen findet nicht statt.

In-vivo-Untersuchungen

Prophylaktische Wirksamkeit • Eine dosisabhängige prophylaktische Wirksamkeit von Zanamivir nach intranasaler Gabe wurde an Mäusen und Frettchen nachgewiesen, indem man bei experimentell infizierten Tieren die Virustiter und die Sterblichkeit bestimmte. Hierbei ergab sich zusätzlich, daß die Virusreplikation auch nach Absetzen der Therapie nicht wieder in Gang kam [14]. Auch GS4104 erbrachte prophylaktische Effekte bei oraler Gabe vier Stunden vor der experimentellen Infektion mit Influenza A [19, 20]. In Humanstudien, in denen gesunde Probanden einige Stunden nach Gabe von intranasalem Zanamivir experimentell mit Influenza A [21] oder Influenza B [22] infiziert wurden, konnte eine prophylaktische Wirkung in Form einer Verringerung der Ausprägung der Symptome wie auch der Krankheitsdauer erreicht werden. Ebenso zeigte sich in einer experimentellen Humanstudie mit GS4104 gegen Influenza A eine prophylaktische Wirkung [15].

In einer klinischen Prophylaxe-Studie mit natürlich erworbener Influenza [23] wurde bei 84% der prophylaktisch mit inhalativem Zanamivir behandelten Personen die im Labor nachgewiesene und symptomatische (Fieber) Influenza-Erkrankung abgewehrt. Ein ausreichender Beleg für die prophylaktische Wirkung erfordert aber im Gegensatz zu der o.g. Studie noch eine Untersuchung mit einer weit größeren absoluten Anzahl mit „echter" Influenza infizierter Patienten. Die Bestimmung der Wirksamkeit prophylaktisch angewendeten GS4071/GS4104 gegen den Ausbruch einer auf natürlichem Infektionsweg erworbenen Influenza steht noch aus.

Therapeutische Wirksamkeit • Zanamivir erwies sich in murinen Studien bei intranasaler Applikation als ca. 100-fach wirksamer bei der Reduktion von Influenza A-Viren als Amantadin [24] und als ebenfalls sehr effektiv bei der Reduktion von Influenza B-Virustitern. Bei der Wahl anderer Versuchsendpunkte und anderer Versuchstierarten bestätigte sich eine hohe therapeutische Wirksamkeit von topisch angewandtem Zanami-

vir gegen beide Influenza-Typen [25]. Auch mit GS4071/GS4104 konnten in tierexperimentellen Influenza A- und B-Infektionen hohe Erfolgsraten erzielt werden, hier sowohl nach intranasaler als auch oraler Gabe. Eine antivirale Wirkung erforderte allerdings – je nach Studiendesign – einen Therapiebeginn spätestens 60 Stunden nach der Infektion der Tiere [19, 20]. Experimentelle Humanstudien mit topisch angewandtem Zanamivir gegen Influenza A erbrachten bei einem frühen Therapiebeginn bis zu 32 Stunden nach der Infektion eine deutliche Reduktion der Virustiter und eine Verringerung von Ausprägung und Dauer der Symptome. Bei einer später als 50 Stunden nach der Infektion begonnenen Therapie konnte zwar noch eine Reduktion der Virustiter, jedoch keine Verminderung der Symptome mehr nachgewiesen werden [21]. In einer experimentellen Humanstudie wurden ähnliche Ergebnisse mit GS4104 bei einem Therapiebeginn 28 Stunden nach Infektion erzielt [15].

„Ein therapeutischer Effekt der Neuraminidase-Inhibitoren ist nach den vorliegenden Erkenntnissen nur dann zu erwarten, wenn der Therapiebeginn bereits ein bis zwei Tage nach der Infektion erfolgt."

Die Durchführung von Untersuchungen, die den Therapieerfolg einer „natürlich" erworbenen Influenza dokumentieren, ist dadurch erschwert, daß eine Influenza im Anfangsstadium klinisch nicht von verschiedenen anderen Erkrankungen des Respirationstraktes unterschieden werden kann. Der Labornachweis der Influenza-Viren aber ist entweder nicht sofort nach der Infektion möglich (Antikörpernachweis) oder bei Anwendung von PCR-Methoden teuer und somit nicht in großem Maße durchführbar. Zudem suchen Patienten in der Regel erst eine gewisse Zeit nach Krankheitsbeginn den Arzt auf, so daß Studien mit einem Therapiebeginn in einem sehr frühen Stadium der Infektion nur schwerlich mit einer ausreichend großen Probandenzahl durchgeführt werden können. Der frühe Therapiebeginn dürfte aber beim Einsatz eines der beiden zur Verfügung stehenden Neuraminidase-Hemmstoffe – folgt man den vorliegenden experimentellen Therapieergebnissen – für den Therapieerfolg maßgeblich verantwortlich sein.

Trotz der genannten Schwierigkeiten konnten Hayden et al. [1997] sowohl eine Symptomerleichterung als auch eine Verkürzung der Krankheitsdauer in natürlicherweise mit Influenza A oder B infizierten, ansonsten aber gesunden Patienten, nachweisen, sofern die Therapie höchstens 30 Stunden nach dem ersten Auftreten der Symptome einsetzte [26]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Untersuchung der MIST Study Group (1999) bei einem Therapiebeginn bis zu 36 Stunden nach Auftreten der Symptome [27], wobei die Bedeutung dieser Ergebnisse noch kontrovers diskutiert wird [28, 29]. Bei allen Humanstudien mit Zanamivir oder GS4104 traten keine gravierenden Nebenwirkungen auf. Ausgedehnte klinische Untersuchungen auch mit Risikopatienten und bei schweren komplikationsreichen Influenza-Infektionen stehen leider noch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung.

Die Resistenzentwicklung bei Anwendung von Zanamivir und GS4071/GS4104

In Zellkulturen konnten Influenza-Stämme selektiert werden, welche 100- bis 1000-fach unempfindlicher gegen Zanamivir waren als die Viren des Wildtyps [30]. Da Mutationen beim Hämagglutinin-Gen gefunden wurden, diskutiert man als einen Mechanismus für die Entstehung von Resistenzen einen von der Neuraminidase-Aktivität weitgehend unabhängigen Verbreitungsweg der Viren. Klinische Virusisolate, die eine in vivo entstandene Resistenz dokumentieren, wurden bisher nur in Einzelfällen in komplikationsreichen Infektionsverläufen mit langer Behandlungsdauer beschrieben [31]. Ihre Bedeutung kann aufgrund der geringen Fallzahlen und auch der überwiegend ungeklärten Resistenzmechanismen noch nicht abgeschätzt werden.

Die zukünftige Rolle der Neuraminidase-Inhibitoren in der Influenza-Therapie – ein Ausblick

Die Neuraminidase bietet durch ihre Schlüsselrolle im Verlauf einer Influenza-Infektion einen geeigneten Ansatzpunkt für das Design rationaler Antiinfluenza-Substanzen. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen haben gezeigt, daß die medikamentöse Hemmung der Neuraminidase sowohl klinische Symptome als auch Laborparameter bei einer Influenza-Infektion zu verbessern vermag. Die beiden daraufhin gezielt entwickelten Neuraminidase-Hemmstoffe Zanamivir und GS4071/GS4104 konnten bisher zwar selbst in Humanstudien (allerdings oft mit experimentell infizierten Probanden) eine gute prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit gegen Influenza A und B gekoppelt mit einer geringen Nebenwirkungsrate zeigen, vor ihrem Einsatz steht aber dennoch die Klärung mehrerer Fragen:

- Wie verhalten sich die beiden Formen der Neuraminidase-Hemmstoffe in ausreichend groß angelegten klinischen Studien bei natürlich erworbener Influenza?
- Wie hoch ist die Wirksamkeit der gerade für besonders junge und alte Patienten wichtigen, oral verfügbaren Form der Neuraminidase-Hemmer gegen Influenza [32]?
- Wie entwickelt sich die Resistenzsituation bei klinischem Einsatz der Neuraminidase-Hemmstoffe?
- Welchen Nutzen haben selbst wirksame, gut verträgliche Medikamente, wenn ein Therapiebeginn binnen weniger Tage nach Auftreten der ersten Symptome bzw. sogar wenige Tage nach Infektionsbeginn für ihre Wirksamkeit nötig ist?

Die Bedeutung der Neuraminidase-Inhibitoren in der Influenza-Therapie könnte sich nochmals erhöhen, wenn in zukünftigen Studien gezeigt würde, daß

- in klinischen Studien eine bessere Wirksamkeit gegen Influenza A als bei Amantadin/Rimantadin nachgewiesen wird,

- bei klinischer Anwendung weniger Resistenzen als bei Amantadin/Rimantadin auftreten,
- eine prophylaktische Wirkung vorhanden ist, die im Falle der Influenza A die Ergebnisse einer Amantadin-/Rimantadin-Prophylaxe übertrifft und
- sich die orale Applikationsform auch in klinischen Studien bei natürlich erworbener Influenza und bei Risikopatienten als sicher und wirksam erweist [33].

Literatur

1. Cate TR (1987) **Clinical manifestations and consequences of influenza.** Am J Med 82: 15–19
2. Wintermeyer SM, Nahata MC (1995) **Rimantadine: a clinical perspective.** Annals of Pharmacotherapy 29 (3): 299–310
3. Hayden FG (1994) **Amantidine and rimantadine resistance in influenza A viruses.** Curr Opin Infect Dis 7: 674–677
4. Belshe RB, Burk B, Newman F, Cerruti RL, Sim IS (1989) **Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance.** J Infect Dis 159: 430–435
5. Colman PM (1994) **Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors.** Protein Sci 3 (10): 1687–1696
6. Schultz-Cherry S, Hinshaw VS (1996) **Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta.** J Virol 70 (12): 8624–8629
7. Houde M, Arora DJ (1990) **Stimulation of tumor necrosis factor secretion by purified influenza virus neuraminidase.** Cell Immunol 129 (I): 104–111
8. Murphy BR, Kasel JA, Channock RM (1972) **Association of serum anti-neuraminidase antibody with resistance to influenza in man.** N Engl J Med 286 (25): 1329–1332
9. Webster RG, Reay PA, Laver WG (1988) **Protection against lethal influenza with neuraminidase.** Virology 164 (I): 230–237
10. Colman PM, Varghese JN, Laver WG (1983) **Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase.** Nature 303 (5912): 41–44
11. Meindl P, Tuppy H (1969) **2-deoxy.2,3-dehydroxialic acids I. Syntheses and properties of 2-deoxy,3dehydro-N-acylneuraminic acids and their methyl esters.** Monatsc Chem 100: 1295–1306
12. Hart GJ, Bethell RC (1995) **2,3-didehydro-2,4-dideoxy-4-guanidino-N-acetyl-D-neuraminic acid (4-guanidino-Neu5Ac2en) is a slow binding inhibitor of sialidase from both influenza A virus and influenza B virus.** Biochem Mol Biol Int 36 (4): 695–703
13. Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. (1997) **Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity.** J Am Chem Soc 119: 681–690
14. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH, et al. (1994) **Inhibition of influenza virus replication in mice by GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2.3-dehydro-N-acetylneuraminic acid) is consistent with extracellular activity of viral neuraminidase (sialidase).** Antimicrob Agents Chemother 38 (10): 2270–2275
15. Efthymiopoulos C, Barrington P, Patel JA. (1994) **Pharmacokinetics of the neuraminidase inhibitor 4-guanidino Neu5Ac2en (GG167) following intravenous, intranasal, and inhaled administration in man (abstract no. H70).** 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society of Microbiology, Orlando: 265
16. Li W, Escarpe PA, Eisenberg EJ, et al. (1998) **Identification of GS4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071.** Antimicrob Agents Chemother 42 (3): 647–653
17. Wood ND, Aitken M, Sharp S, et al. (1997) **Tolerability and pharmacokinetics of the influenza neuraminidase inhibitor Ro-64–0802 (GS4071) following oral administration of the prodrug Ro-64–0796 (GS 4104) to healthy male volunteers (abstract no. A-123).** 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, p 25
18. Hayden FG, Rollins BS (1997) **In vitro activity of the neuraminidase inhibitor GS4071 against influenza viruses** (abstract no. 159). Antiviral Res 34: A86
19. Sidwell RW, Huffman JH, Barnard DL, et al. (1998) **Inhibition of influenza virus infection in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor.** Antiviral Res 37: 107–120
20. Mendel DB, Tai CY, Escarpe PA, et al. (1998) **Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071 protects mice and ferrets against influenza infection.** Antimicrob Agents Chemother 42 (3): 640–646
21. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, et al. (1996) **Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza.** JAMA 275 (4): 295–299
22. Hayden FG, Lobo M, Hussey EK, et al. (1996) **Efficacy of intranasal GG167 in experimental human influenza A and B virus infection.** In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG (eds) Options for the control of influenza III. Elsevier Science, Amsterdam, pp 718–725
23. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al. (1999) **Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized cotrolled trial.** JAMA 282 (1): 31–35
24. von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, et al. (1993) **Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication.** Nature 363 (6428): 418–423
26. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH (1995) **GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid) is a potent inhibitor of influenza virus in ferrets.** Antimicrob Agents Chemother 39 (11): 2583–2584
26. Hayden FG, Osterhaus ADVM, Treanor JJ, et al. (1997) **Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infection.** N Engl J Med 337 (13): 874–879
27. The MIST Study Group (1998) **Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections.** Lancet 352: 1877–1881
28. Read RC (1998) **Treating influenza with zanamivir (comment).** Lancet 352: 1872–1873
29. Fleming DM (1999) **Treating influenza with zanamivir (correspondence).** Lancet 353: 669
30. McKimm-Breschkin JL, Blick TJ, Sahasrabudhe A (1996) **Influenza virus variants with decreased sensitivity to 4-amino- and 4-guanidino-Neu5Ac2en.** In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG (eds) Options for the control of influenza III. Elsevier Science, Amsterdam, pp 726–734
31. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, et al. (im Druck) **Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus.** J Infect Dis
32. Calfee DP, Hayden FG (1998) **New approaches to Influenza chemotherapy.** Drugs 56 (4): 537–553
33. Couch RB (1997) **A new antiviral agent for Influenza – is there a clinical niche?** N Engl J Med 337 (13):927–928

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 763–768 © Springer-Verlag 1999

H. Uphoff[1] · R. Heckler[2] · B. Schweiger[3]
[1] Arbeitsgemeinschaft Influenza, Marburg/Lahn, [2] Nationales Referenzzentrum für Influenza Hannover,
[3] Nationales Referenzzentrum für Influenza Berlin

Klinische Diagnose und Therapie der Influenza

Stellenwert epidemiologischer Surveillance-Daten

Zusammenfassung

Die Influenza hat keine eindeutigen Symptome, und eine Diagnose allein anhand des klinischen Bildes ist unsicher. Der prädiktive Wert „typischer Symptome" ist von der Häufigkeit der entsprechenden Erkrankung abhängig. Einige Studien und Beobachtungen weisen auf einen hohen prädiktiven Wert „typischer" Influenza-Symptome bei sinnvoller Berücksichtigung der epidemiologischen Situation hin. Konzepte, die diese Zusammenhänge berücksichtigen, können einen sinnvollen Einsatz der Neuraminidase-Inhibitoren – als Ergänzung der Impfprophylaxe – ermöglichen.

Schlüsselwörter

Influenza · Klinische Diagnose · Prädiktiver Wert · Leitsymptome

Im nächsten Winter wird erstmalig ein Neuraminidase-Inhibitor als Virustatikum für die Therapie der Influenza zur Verfügung stehen. Aufgrund der Wirksamkeit sowohl gegen Influenza A als auch gegen Influenza B und der geringen Nebenwirkungen erweitern sich damit die Möglichkeiten der ursächlichen Influenza-Therapie. Für den gezielten therapeutischen Einsatz von Influenza-Virustatika kommt der Influenza-Diagnostik eine große Bedeutung zu. Obwohl es mittlerweile erste Influenza-Schnellteste für den Einsatz direkt in der Arztpraxis gibt (s. Übersicht 1), liegen zur Wertigkeit entsprechender Untersuchungen und Befunde für die Therapie bisher wenig Erfahrungen vor. Da eine Labordiagnostik der Influenzavirus-Infektion in primärversorgenden Arztpraxen nicht bei jedem Verdachtsfall möglich ist, bleibt die klinische Beurteilung weiterhin zentrales Standbein der Diagnose.

Klinisches Bild der Influenza

Die Influenza ist eine virale Erkrankung mit stark ausgeprägter Saisonalität, die in unseren Breiten im Winterhalbjahr häufig zu sehr hohen Erkrankungszahlen führt. Das klinische Bild einer Influenza kann stark variieren (s. Übersicht 2). Neben inapparenten Infekten kommen leichtere Irritationen des Respirationstraktes und/oder Allgemeinsymptome bis hin zu einer fulminanten Pneumonie mit schwerem Krankheitsbild vor. Die Symptome zeigen auch eine gewisse Altersabhängigkeit, ein eindeutiges klinisches Bild existiert nicht [1, 2].

Die für die Influenza typischen Symptombilder, die als influenza like illnesses (ILI) oder auch „grippale Infekte" angesprochen werden, können aber auch von vielen anderen Erregern hervorgerufen werden. Insbesondere bei wellenartig, zeitlich begrenzt und in massiver Häufung auftretenden Infektionen wird, wie bei der Influenza, die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes typischer Symptome von der Inzidenz der Infekte mit dem entsprechenden Erreger deutlich. So ist der prädiktive Wert von Leitsymptomen wie deren plötzlicher Beginn, Fieber über 38°C, Krankheitsgefühl und Husten im Sommer meist sehr gering für eine Influenza-Erkrankung. Während einer Influenza-Welle, wenn jeder zweite Patient mit Influenza in die Arztpraxis kommt, ist der prädiktive Wert dagegen sehr hoch.

Im Hinblick auf eine Therapie der Influenza ist entscheidend für den Arzt, ob und wie er anhand der Symptome

Dr. Helmut Uphoff
Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI),
Schumarkt 4, D-35037 Marburg/Lahn

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 763–768 © Springer-Verlag 1999

H. Uphoff · R. Heckler · B. Schweiger

Influenza diagnosis by symptoms and therapy: contribution of epidemiological surveillance data

Summary

There are no unequivocal symptoms linked to Influenza and hence diagnosis only considering the clinical picture is uncertain. The predictive value of typical symptoms of Influenza depends largely on the incidence of the infection. Some studies and observations indicate a high predictive value when the epidemic situation is additionally considered. Concepts taking into account the epidemic situation of influenza can enhance the proportion of proper diagnoses and thereby the appropriate use of neuraminidase inhibitors, as supplement to vaccine prophylaxis.

Key words

Influenza · Clinical diagnosis · Predictive value · Key-symptoms

einen möglichst hohen Anteil richtiger Diagnosen, also einen möglichst hohen prädiktiven Wert erreichen kann. Dies unterstreicht die Bedeutung der Surveillance für die klinische Diagnose.

Im folgenden soll der Zusammenhang zwischen dem prädiktiven Wert der klinischen Symptome und der epidemischen Situation betrachtet werden. Die Möglichkeit, trotz des nicht sehr spezifischen Krankheitsbildes mit Hilfe von Surveillancedaten eine ausreichende Diagnosesicherheit zu erzielen, wird auf Grundlage vorliegender Untersuchungen und Beobachtungen erörtert.

Publikationen und Beobachtungen

Krankheitsbild

Die Häufigkeitsverteilung verschiedener Symptome bei nachgewiesenen Influenza-Erkrankungen (Kultur, PCR) ist recht einheitlich. Dabei werden Husten, Krankheitsgefühl (Unwohlsein), Fiebrigkeit, Kopfschmerz, plötzlicher Krankheitsbeginn und Frösteln in über 60% der Fälle genannt. Auch Fieber über 37,8°C hat eine vergleichbare Häufigkeit [4].

Leitsymptome und epidemische Situation

Die von GlaxoWellcome bzw. Roche durchgeführten Studien zur Wirksamkeit der Neuraminidase-Inhibitoren (Zanamivir bzw. GS4104) stützten sich auf klinische Symptome während einer mit Surveillance-Methoden nachgewiesenen verstärkten Influenza-Zirkulation. Dabei wurden leicht unterschiedliche Definitionen des Krankheitsbildes verwendet (s. Tabelle 1).

In beiden Studien zeigte sich, daß die klinischen Symptome unter Berücksichtigung der epidemischen Situation bereits bei 60 bis 70% der Erkrankungen eine Bestätigung der Diagnose mit Kultur oder PCR erbrachten. Der Anteil war in den Studien von GlaxoWellcome etwas geringer als in denen von Roche [2].

Diagnosesicherung durch retrospektive Laboruntersuchungen

In einer kürzlich publizierten Studie wurden die Teilnehmer der oben bereits erwähnten Studie von GlaxoWellcome auf der nördlichen Hemisphäre retrospektiv genauer analysiert. Von den Teilnehmern standen kombinierte

Übersicht 1
Diagnose einer Influenzavirus-Infektion mit Schnelltests

Für die Diagnose einer Influenza-Virusinfektion im Hinblick auf die Indikation für eine antivirale Therapie müssen Nachweismethoden innerhalb kurzer Zeit (weniger als ein Tag) ein Ergebnis erzielen. Dies können einige Methoden erreichen, die aufgrund der höheren technischen Ansprüche Labors vorbehalten bleiben. Hier seien PCR (z.B. mit Lightcycler), Antigen-ELISA (etwa 6 h) und der Directigen von Becton und Dickinson genannt (etwa 10 min), der im Unterschied zu den erstgenannten Methoden aber nur Influenza A nachweist. Der Nachweis von Antigen kann mit Aufzentrifugieren auf Zellkultur und Kurzinkubation unterstützt werden, was aber zusätzlich Zeit in Anspruch nimmt. Generell muß bei den Nachweisen in Laboratorien ein zusätzlicher Zeit- und Organisationsaufwand berücksichtigt werden. Für die Frage, ob bei einem individuellen Patienten eine antivirale Therapie begonnen werden sollte, sind diese Verfahren daher in der Regel wenig geeignet.
Neu entwickelte Tests sollten daher durch einfache Handhabung und geringe technische Ansprüche in den Arztpraxen direkt durchführbar sein. Auf dem Markt in Deutschland ist hier momentan der AB FLU OIA von biota (Vertrieb in Deutschland durch VIVA) der Influenza A und B Antigen in etwa 20 min nachweist. Eine Unterscheidung der Typen und Subtypen ist dabei nicht möglich. In den USA ist ein weiterer Test – ZstatFLU – in Anwendung, der ebenfalls Influenza A und B nachweist, zwischen diesen aber nicht unterscheidet. Die Durchführung des Tests dauert aufgrund einer langen Inkubationszeit etwa einen Tag.
Beide Tests zeigen unter Laborbedingungen im Vergleich zur Kultur eine befriedigende Spezifität und Sensitivität. Unter „Feldbedingungen" können diese Kenngrößen aber stark abweichen.

Übersicht 2

Klinische Symptomatik und Komplikationen einer Influenzavirus-Infektion

Als typisch können der plötzliche Beginn der Symptome und Allgemeinsymptome wie Krankheitsgefühl, Fiebrigkeit, Frösteln, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Myalgie oder Schwindelgefühl angesehen werden. Die respiratorischen Symptome wie Husten (meist nicht produktiv), Schnupfen und/oder Halsschmerz können etwas verzögert nach den Allgemeinsymptomen einsetzen. Häufig ist die Temperatur deutlich auf über 38°C erhöht.

Bei Kindern werden ebenfalls in vielen Fällen plötzlicher Beginn, hohes Fieber und allgemeine sowie respiratorische Symptome beobachtet. Kleinkinder fallen häufig in einen Dämmerzustand. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz und Durchfall werden vermehrt bei bis zu 40% der Fälle beobachtet. Otitiden sind häufige Komplikationen bei Kindern, während Myalgien, Schwitzen und produktiver Husten seltener beobachtet werden.

Bei älteren Menschen ist das Fieber oft nicht so stark ausgeprägt, oder es fehlt. In vielen Fällen stehen Allgemeinsymptome im Vordergrund. Die respiratorischen Symptome betreffen vermehrt die unteren Luftwege. Bakterielle Begleit- und Superinfektionen werden häufiger als in den anderen Altersgruppen beobachtet. Kardiovaskuläre Komplikationen mit entsprechender Symptomatik sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden [1–3].

Nach Beobachtungen von Herrn Professor Vogel kommt auch der ausgeprägten Rachenröte, der die Stase der Gefäße ein frieselartiges Erscheinungsbild gibt, eine diagnostische Bedeutung zu.

Naso-Pharyngeal-Abstriche und Blutproben vom Tag 0, 6 und 28 zur Verfügung. Die Viruskultur erfolgte in den beteiligten nationalen Labors. Die RT-PCR aller Proben wurde im Influenza-Labor des PHLS (Public Health Laboratory Service) und die Serologie mittels HI (Hämagglutinin-Inhibitionstest) am National Institute of Biological Standards in London durchgeführt. Ein vierfacher oder höherer Titeranstieg wurde dabei als Zeichen einer Erkrankung gewertet. Insgesamt lagen von 966 Teilnehmern Proben vor, die eine Durchführung aller drei Laboruntersuchungen erlaubte.

Mit Viruskultur waren 55% der Teilnehmer positiv gewertet worden, mit PCR 70% und mittels Serologie 61%. Da ein positives Ergebnis schon in einem der Tests als sicheres Zeichen einer Erkrankung gewertet werden kann, lag somit bei insgesamt 76% der mit klinischer Diagnose bei gleichzeitiger Influenza-Zirkulation ausgewählten Teilnehmer eine Influenza vor. 50% der ausschließlich PCR-Positiven zeigten einen deutlichen Titeranstieg mit dem entsprechenden Influenza-Typ oder -Subtyp, wobei aber ein vierfacher Anstieg nicht erreicht wurde [5].

Abschätzung des Anteils der Influenza-Fälle unter Berücksichtigung des Epidemieverlaufs

In einigen Ländern werden im Zuge der Influenza-Surveillance influenza like illnesses (ILI) in den primärversorgenden Praxen beobachtet. Dabei kommen verschiedene Definitionen zur Anwendung, die aber die typischen Symptome bei etwas schwererem Krankheitsbild berücksichtigen und somit grob den verwendeten Definitionen der Studien von GlaxoWellcome und Roche entsprechen. Für jedes der Länder Großbritannien, Niederlande, Portugal und Schweiz wurde ein Basiswert ermittelt, also die Zahl der ILI, die normalerweise ohne Influenza-Aktivität zu erwarten wäre. Dazu wurde nach Ausschluß der Phasen erhöhter Influenza-Aktivität aus den Werten mehrerer Jahre ein wöchentlicher Basiswert errechnet [6]. Der Mittelwert aus diesen Basiswerten der 40. bis 15. KW soll hier als fixer Bezugswert der ILI ohne Influenza-Aktivität dienen.

Die zusätzliche ILI-Morbidität bei gewöhnlichen Influenza-Wellen wird aus den drei Peakwochenwerten von mindestens drei als gewöhnlich eingestuften Influenza-Wellen ermittelt [6]. Der Anstieg der Erkrankungen beinhaltet Hinweise auf den Anteil von Influenza-Fällen.

„Der Anstieg der Erkrankungen beinhaltet Hinweise auf den Anteil von Influenza-Fällen."

Für Großbritannien ergibt sich so ein durchschnittlicher Basiswert von 29,8 ILI je 100 000 Einwohnern. Bei gewöhnlichen Influenza-Wellen wird dieser um etwa 98 Fälle überschritten. Werden keine ungewöhnlich starken Aktivitäten anderer Erreger registriert, die ähnliche Symptome hervorrufen, weisen diese Beobachtungen auf einen Anteil von etwa 77% Influenza-Erkrankten an den gesamten ILI während der Wochen höchster Aktivität hin.

Tabelle 1

Falldefinitionen für Influenza-Verdachtsfälle in Neuraminidase-Therapiestudien

GlaxoWellcome	Roche
Fieber (≥37,8°C) und/oder Fiebrigkeit	Fieber (≥38°C) plus einem der Symptome Husten, Halsschmerz und Schnupfen
plus zwei der Symptome Husten, Halsschmerz, Myalgie und Kopfschmerz	plus einem der Symptome Fiebrigkeit, Krankheitsgefühl Kopfschmerz Myalgie Abgeschlagenheit

In der Schweiz werden durchschnittlich etwa 0,94 ILI pro 100 Arztkontakten beobachtet. Dieser Wert wird bei gewöhnlichen Influenza-Wellen um 3,46 Fälle überschritten. Unter o.g. Voraussetzungen weist dies auf einen Anteil von etwa 79% wirklichen Influenza-Infektionen hin. In den Niederlanden wird der Basiswert von umgerechnet 34,4 ILI je 100 000 Einwohner bei gewöhnlichen Influenza-Wellen um etwa 188 ILI überschritten. Somit kann ein Anteil von etwa 84% tatsächlichen Influenza-Fällen abgeschätzt werden. In Portugal werden normalerweise im Durchschnitt etwa 3,44 ILI je 100 000 Einwohner beobachtet. Der Wert wird bei gewöhnlichen Influenza-Wellen um etwa 72 ILI überschritten, was auf einen Anteil von 95% Influenza-Erkrankungen hinweist.

Bei der Sentinel-gestützten Surveillance werden mit der Viruskultur, die hier für die Charakterisierung der Varianten unerläßlich ist, etwa 15 bis 30% positive Influenza-Fälle bei gewöhnlichen Influenza-Wellen beobachtet. Dieser Anteil ist für eine zuverlässige Beurteilung der epidemischen Situation durchaus ausreichend [7].

Erfassung der Influenza-Aktivität mit Sentinels

Die Influenza-Surveillance-Ergebnisse sind sowohl mit allgemeineren Definitionen wie den akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE), einschließlich leichteren Erkrankungen, zuverlässig als auch mit einer engeren Definition schwererer Erkrankungen, den ILI (s.o.). Die ILI stellen nur einen Teil der durch die Influenza verursachten Gesamtmorbidität dar. Die Vor- und Nachteile der beiden Ansätze sollen hier nicht weiter erörtert werden.

„Influenza ist meist ein zusammenhängendes, großflächiges Geschehen, das mit einem Sentinel aus primärversorgenden Strukturen gut erfaßt wird."

Mit dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) werden, wie auch in vielen Nachbarländern, akute respiratorische Erkrankungen in den Arztpraxen registriert. Im letzten Winter wurde in Deutschland eine lang anhaltende ausgeprägte Influenza-Welle beobachtet. Von den etwa 600 beteiligten Sentinelpraxen lagen bei 348 Praxen mehr als 20 auswertbare Wochenmeldungen vor, deren Verteilung die Ermittlung eines individuellen Basiswertes erlaubte [8]. Für jede Praxis wurden Erkrankungswellen mit starkem Anstieg der ARE-Morbidität von 50% und einer Erhöhung der registrierten ARE gegenüber dem Normalwert [3] von mehr als 50% ermittelt. Nur wenn der Normal- oder Basiswert auch in der Folgewoche oder länger um 50% überschritten war, galt dies als Erkrankungswelle. Bei 218 der 348 Praxen konnte mindestens eine Erkrankungswelle festgestellt werden, wovon in 50 Praxen mindestens zwei Wellen deutlich wurden. 206 der Praxen hatten mindestens eine Welle in dem Zeitraum von der dritten bis zwölften KW 1999, also der Phase verstärkter Influenza-Aktivität. In dem Zeitraum 47. bis 52. KW 1998 konnte bei 50 Praxen mindestens eine Erkrankungswelle beobachtet werden. In diesem Zeitraum kann aufgrund der Beobachtungen in verschiedenen Labors und Kliniken eine verstärkte RSV-Zirkulation angenommen werden. In den Zeiträumen 40. bis 46. KW 1998 und 14. und 15. KW 1999 waren in drei Praxen Erkrankungswellen erkennbar. Sowohl im Zeitraum von der 47. bis 52. KW 1998, als auch von der zweiten bis zwölften KW 1999 wurden vermehrt Abstriche eingesendet. Während des erstgenannten Zeitraumes blieb die Positivrate der Influenza-Nachweise gering (sporadisch), während die Positivrate von der zweiten bis zwölften KW erhöht war (etwa 15 bis 30%).

Diskussion

Die Eignung der Leitsymptome für eine klinische Diagnose steigt mit der Spezifität. Der Influenza können keine eindeutigen Symptome zugeordnet werden. Es müssen daher klinische Bilder gewählt werden, die in möglichst geringer Zahl auch von anderen Erregern ausgelöst werden. Vorrangiges Ziel ist es dabei, einen hohen Anteil richtiger Diagnosen zu erzielen; das Erkennen möglichst aller durch den Erreger verursachten Erkrankungen wird dem untergeordnet.

„Insbesondere im Falle der Influenza kommt der epidemischen Situation eine entscheidende Bedeutung für den prädiktiven Wert klinischer Leitsymptome zu."

Bereits die Häufigkeitsverteilung der Symptome bei nachgewiesener Influenza weist auf die typischen Symptome der Influenza hin. Methodisch ist diese Häufigkeitsverteilung für die Ermittlung von Leitsymptomen nicht optimal geeignet, da hier eine Selektion der Patienten für eine Abstrichnahme, möglicherweise nach genau diesen Kriterien, stattgefunden hat. Die Konzentration auf schwerere Erkrankungen, die influenza like illnesses (ILI), bei der Auswahl der Leitsymptome wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß der therapeutische Nutzen einer Zanamivir-Anwendung bei schwereren Krankheitsbildern stärker ausgeprägt war [9]. Es sollte daher ein Erkrankungsbild gewählt werden, das Fieber (oder Fiebrigkeit), Allgemeinsymptome und respiratorische Symptome bei deutlichem Krankheitsgefühl einschließt. Insbesondere im Falle der Influenza kommt der epidemischen Situation eine entscheidende Bedeutung für den prädiktiven Wert klinischer Leitsymptome zu, da dieser prädiktive Wert angesichts der geringen Spezifität der Symptome von der Häufigkeit der entsprechenden Erkrankung beeinflußt wird. Entscheidend für die klinische Diagnose ist der prädiktive Wert der Leitsymptome, also der Anteil tatsächlich richtiger Diagnosen. Aus diesem Grund wurde bei den Studien zur Wirksamkeit der Neuraminidase-Inhibitoren neben den Leitsymptomen auch die epidemische Situation berücksichtigt, und nur bei verstärkter Influenza-Zirkulation erfolgte die Rekrutierung der Teilnehmer mit den definierten Symptomen. Der Anteil richtiger Diagnosen der so ausgewählten bestätigten Fälle beträgt bereits 60% bis 70% (bestätigt mit Antigennachweis).

Der etwas geringere Anteil der mit diesen Methoden als Influenza-positiv bestätigten Probanden bei der Studie von GlaxoWellcome (s.o.) spiegelt nicht unbedingt die unterschiedliche Eignung der gewählten Leitsymptome wider. Möglicherweise lagen unterschiedliche epidemische Situationen vor, da die Studien nicht zur gleichen Zeit in den gleichen Ländern durchgeführt wurden.

Bei der retrospektiven Studie von Zambon et al. werden die Probenmaterialien der Teilnehmer der GlaxoWellcome-Studie mit drei Labormethoden untersucht. Dabei kann jede Nachweismethode nur bestimmte Zeichen einer Erkrankung detektieren (infektiöse Viren, Virus-RNA und Bruchstücke derselben oder spezifische Antikörpertiter) und jede Methode kann für sich als Beleg einer Influenza-Erkrankung gewertet werden. Mit diesen Methoden konnten 76% der während erhöhter Influenza-Aktivität klinisch diagnostizierten Erkrankungen (ILI) als tatsächliche Influenza-Infektionen bestätigt werden. Der Anteil wäre noch höher, wenn auch geringere Titeranstiege berücksichtigt würden, die offenbar eine gewisse Übereinstimmung mit den PCR-Ergebnissen aufweisen. Keine der Methoden konnte unter „Feldbedingungen" alle Erkrankungsfälle nachweisen, obwohl die Bedingungen (Transport etc.) bei der Studie sicherlich optimiert waren.

Der hohe Anteil von 75% und mehr echten Influenza-Erkrankungen bei den klinisch diagnostizierten Fällen wird auch durch die starken Anstiege der Morbidität in Sentinelsystemen unterstützt, die ILI registrieren und somit vergleichbare Erkrankungsbilder nutzen. Hier wird die Basismorbidität der ILI bei gewöhnlichen Influenza-Wellen um mehr als das Vierfache überschritten. Ein „Overreporting", also eine etwas großzügigere Handhabung der Leitsymptome bei bekannter Influenza-Zirkulation, ist dabei nicht auszuschließen. Da aber auch ein großer Anteil der „nicht ganz typischen ILI" oder ARE in dieser Situation durch Influenza verursacht wird, dürfte dies keine wesentlichen Verzerrungen bewirken.

Die geringen Positivraten der Virusanzucht innerhalb der sentinelgestützten Surveillance stellen keinen zwingenden Widerspruch zu dieser Interpretation dar. Sie können durch höhere „Experimentierfreude" bei der Auswahl der Patienten gegenüber den o.g. Studien sowie ungünstigere Rahmenbedingungen (Transport etc.), geringere Sorgfalt bei der Probenentnahme usw. erklärt werden. Anhand der bisher betrachteten Studien kann auf einen hohen prädiktiven Wert der verwendeten Leitsymptome – mehr als 70% – bei deutlich erhöhter Influenza-Aktivität geschlossen werden.

Eine Bewertung der genutzten unterschiedlichen Symptombilder ist nicht möglich, da die epidemischen Situationen nicht bekannt bzw. nicht einheitlich waren. Hierzu wären Studien unter vergleichbaren epidemischen Bedingungen nötig. Auffällig ist jedoch, daß die Unterschiede zwischen der Roche- und den GlaxoWellcome-Studien, die in eher „normalen" Influenza-Jahren durchgeführt wurden, und den Abschätzungen der richtigen Diagnosen aus den Sentinelbeobachtungen in den meisten Ländern gering sind. Eine Beurteilung der auffälligen Unterschiede zwischen den Sentinelbeobachtungen einiger Länder (Portugal) ist schwierig, da keine genauen Analysen der meist vom Gesundheitssystem abhängigen Interaktionen der Bevölkerung mit den Arztpraxen vorliegen.

„Für eine sinnvolle Beurteilung der epidemischen Situation ist demnach eine Vernetzung der Beobachtungspraxen und eine Kombination klinischer und virologischer Daten unerläßlich."

Die Sentineldaten können auch als Hinweis auf ein großflächiges, zusammenhängendes Influenza-Geschehen gewertet werden, das gleichzeitig in vielen Praxen in einem engen zeitlichen Rahmen abläuft. Dies wird durch die nähere Betrachtung der Erkrankungswellen in den einzelnen Sentinelpraxen der AGI bestätigt. Daher sind die epidemiologischen Beobachtungen mittels Sentinels geeignet, eine klinische Diagnostik zu unterstützen.

Es treten aber auch einzelne lokale Ausbrüche vor und nach der Influenza-Welle auf. Diese müssen jedoch nicht direkt zu einem regionalen Anstieg der Influenza-Aktivität führen, wie Beobachtungen in Frankreich (z.B. Ausbrüche in Schulen, Militär, Reisegruppen) andeuten [Dr. Cohen, pers. Mitteilung].

Für eine sinnvolle, die breite klinische Diagnostik stützende Beurteilung der epidemischen Situation ist demnach eine Vernetzung der Beobachtungspraxen und eine Kombination klinischer und virologischer Daten unerlässlich. Sporadische Influenza-Nachweise in einer einzelnen Praxis sind nicht unbedingt ein Zeichen für eine sich aufschaukelnde regionale Aktivität (z.B. AGI-Beobachtungen im Dezember 1998). Von einer klinischen Diagnose kann bei sinnvoller Berücksichtigung der epidemischen Influenza-Situation ein hoher prädiktiver Wert von mehr als 70% erwartet werden. Für eine Untermauerung dieser Interpretation und eine optimierte Selektion der Symptombilder sowie der Korrelierung der epidemischen Situation mit dem prädiktiven Wert der Leitsymptome sind weitere Studien wünschenswert.

Fazit

Im Hinblick auf neue Therapiemöglichkeiten der Influenza haben Surveillance und Diagnostik mit Schnellmethoden einen höheren Stellenwert erhalten. Ein hoher prädiktiver Wert der „typischen" Symptome unter der Berücksichtigung der epidemischen Situation erscheint möglich. Somit kann bei sinnvoller Berücksichtigung von Surveillance-Daten ausreichender Qualität ein effektiver therapeutischer Einsatz der Neuraminidase-Inhibitoren auch mit klinischer Diagnose erreicht werden. Weitere Studien können die Entwicklung und Verbesserung von Therapie-Konzepten unterstützen.
Trotz der neuen Therapiemöglichkeiten bleibt die Impfprophylaxe weiterhin zentrales Standbein der Influenza-Bekämpfung und ist allen Risikogruppen (entsprechend den STIKO-Empfehlungen) anzuraten.

Literatur

1. Tyrrell DAJ (1996) **Erkältungskrankheiten.** Gustav Fischer, Stuttgart
2. Nicholson KG (1999) **Managing influenza inprimary care.** Blackwell science, London
3. Lange W, Vogel GE, Uphoff H (1999) **Influenza-Virologie, Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prophylaxe.** Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien
4. Nicholson KG (1998) **Textbook of Influenza.** Blackwell science
5. Zambon MC, et al. (1999) **Comparison of virus culture, RT-PCR and serology in the diagnosis of influenza** (Poster presentation at: 21st International Congress of Chemotherapy, Birmingham)
6. Uphoff H (1998) **European Influenza Surveillance Scheme (EISS): Eine vereinfachte Darstellung nationaler Influenza-Surveillance-Daten.** InfFo; 3/4: 42–49
7. Snacken R, Bensadon M, Strauss A (1995) **The CARE telematic network for the surveillance of influenza in Europe.** Methods of Information Medicine 34: 518–522
8. Uphoff H (1998) **Der „Praxisindex" als eine Größe für regionale Betrachtungen der Influenza-Aktivität.** InfFo; 3/4: 50–55
9. Monto A (1999) **Zanamivir studies in the treatment of influenza: pooled efficacy analysis.** 21st International Congress of Chemotherapy, Birmingham

Erratum

Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV

Bundesgesundheitsblatt (1998) 41, 4:157–163

In dem o.g. Beitrag muß es auf Seite 159, linke Spalte, bei „11 Beurteilung von Fritierfett" unter „*Rauchpunkt* Amtliche Methode nach § 35 LMBG" heißen: L 13.07.12–2: ≤170°C (nicht ≥170°C).

Die Redaktion bittet, das Versehen zu entschuldigen.

Buchbesprechung

BgVV Informationsschrift zu „Lebensmittel und Gentechnik"

Die gegenwärtige Debatte um den Einsatz von Methoden der Gentechnik bei der Herstellung von Lebensmitteln hat viele Verbraucher verunsichert. Mit der Informationsschrift „Lebensmittel und Gentechnik" möchte das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV, den Verbraucher informieren und einen Beitrag zur Versachlichung der Diskussion leisten. Die Informationsschrift beantwortet im Eingangskapitel die Frage, was Gentechnik ist, und gibt einen Überblick über das Potential, das in dieser Variante der Biotechnologie steckt. In einem weiteren Kapitel werden die Einsatzmöglichkeiten gentechnischer Methoden im Bereich der Landwirtschaft und der Lebensmittelindustrie an verschiedenen Beispielen aufgezeigt.

Ausführlich widmet sich die Informationsschrift dem Thema der Sicherheitsbewertung. Am Beispiel gentechnisch veränderter Sojabohnen wird dargelegt, wie die zuständigen Prüfbehörden die Risiken bewertet haben, die von gentechnisch veränderten Sojabohnen ausgehen könnten, wenn diese als Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten verwendet werden. Informiert wird auch über das Risikopotential von Antibiotikaresistenzgenen, die in einigen der derzeit für die Lebensmittelproduktion zugelassenen oder im Genehmigungsverfahren befindlichen gentechnisch veränderten Pflanzen enthalten sind. Antibiotikaresistenzgene wurden zur Markierung (Markergene) von Pflanzenzellen eingesetzt, bei denen eine genetische Veränderung vorgenommen wurde. Dadurch ist es möglich, Zellen, bei denen fremde Gene mit Erfolg eingebaut wurden, von solchen zu unterscheiden, bei denen der Gentransfer nicht erfolgreich war. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes raten das BgVV als Erstprüfstelle für Neuartige Lebensmittel sowie das RKI als Zulassungsbehörde für das Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Pflanzen heute vom Einsatz solcher Antibiotikaresistenzgene ab. Es gibt inzwischen alternative Verfahren, mit denen die Unterscheidung erfolgen kann.

Ein Überblick über den rechtlichen Rahmen für den Einsatz der Gentechnik in der Lebensmittelproduktion und über Verfahren zum Nachweis gentechnischer Veränderungen in Lebensmitteln sowie eine umfangreiche Literaturliste und ein Glossar zum Thema runden die Informationsschrift ab. Gegen Einsendung eines mit 3,- DM frankierten Rückumschlags im Format C 5 ist die Informationsschrift „Lebensmittel und Gentechnik" bei der Pressestelle des BgVV kostenlos erhältlich.

Pressemitteilung des BgVV

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 769–775 © Springer-Verlag 1999

R. Heckler · A. Baillot
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover

Neue Influenza A-Subtypen aus Hongkong – H5N1 und H9N2

Konsequenzen aus dem Influenzaausbruch 1997: Plädoyer für einen Pandemieplan

Zusammenfassung

Nach dem Auftreten eines neuen Influenza A-Subtyps in Hongkong 1997 sind die Erkrankungsausbrüche in der Bevölkerung durch schnelles und konsequentes Handeln aller Beteiligten sehr begrenzt geblieben. Dennoch haben diese Ereignisse die Gefahr einer jederzeit drohenden Influenzapandemie deutlich vor Augen geführt. Als Konsequenz dieser Erfahrungen hat die WHO einen Bereitschaftsplan entwickelt, der dazu dienen soll, durch globale Surveillance neue Influenza-Subtypen frühzeitig zu entdecken und die nachfolgenden Maßnahmen zur Schadensbegrenzung bzw. Eindämmung einer Pandemie möglichst effektiv durchzuführen und weltweit zu koordinieren. Die WHO hat mit dem vorliegenden Plan den Aufruf verbunden, dementsprechende nationale Pläne zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Influenza · Pandemie · Pandemie-Plan

1997 hat ein Influenzaausbruch in Hongkong mit einem neuen humanpathogenen Virus-Subtyp H5N1 ins Bewußtsein gerückt, daß wir auch heute noch mit einer bedrohlichen Influenzapandemie rechnen müssen. Erfahrungen mit diesem Influenzavirus-Ausbruch können wichtige Erkenntnisse zum Vorgehen bei Pandemien geben. Am 8. April 1999 lautete eine dpa-Meldung: „Vogelgrippe kommt zurück: Zwei Kinder in Hongkong infiziert." Diese Nachricht war zum Teil mißverständlich, es handelte sich nicht um die sogenannte „Vogelgrippe" von 1997. Tatsache ist, daß ein für Menschen neuer Influenzavirus-Subtyp aufgetaucht war, an dem zwei Kinder im Alter von einem und vier Jahren erkrankten. Genaue Untersuchungen der Gesundheitsbehörden identifizierten ein Influenza A(H9N2)-Virus. Das WHO Collaborating Centre for Influenza in London bestätigte die Analysen und stellte eine antigenetische Verwandtschaft mit entsprechenden porcinen Viren fest, die im Jahr 1998 in Hongkong isoliert worden sind [1]. Kurz darauf wurden fünf weitere Fälle von H9N2-Infektionen bekannt (Provinz Guangdong, China). Diese fünf Personen haben sich eventuell durch Kontakt mit Geflügel infiziert. Alle Erkrankten, Kinder im Alter bis vier Jahre, aber auch ein 70-jähriger Patient, hatten leichte Influenzasymptome und erholten sich relativ schnell wieder. H9N2-Viren sind (ebenso wie der „Vogelgrippe"-Subtyp H5N1 aus dem Jahre 1997) lange als Influenzaerreger bei Enten und Hühnern bekannt . Ob der Subtyp H9N2 eine Bedeutung bei humanen Erkrankungen bekommen wird, ist nicht abzusehen.

Influenzapandemien

Beim Menschen neu auftauchende Influenzavirus-Subtypen sind potentielle Erreger für Influenzapandemien.

„Eine Pandemie ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines neuen Subtyps, der sich rasch über die ganze Erde ausbreitet und für ein bis drei Jahre zu einer hohen Morbidität und Mortalität führt."

Die schwerste Pandemie in unserem Jahrhundert war die „Spanische Grippe" im Jahr 1918 mit über 20 Millionen Todesopfern. Etwa 50 bis 90% der Weltbevölkerung erkrankte, 1% der Erdbevölkerung fiel der Pandemie zum Opfer. Bis heute folgten drei weitere Pandemien 1957, 1968 und 1977 (Tabelle 1) [2]. Neue für Menschen gefährliche Subtypen

Dr. Rolf Heckler
Nationales Referenzzentrum Influenza,
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt,
Roesebeckstraße 4, D-30449 Hannover

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 769–775 © Springer-Verlag 1999

R. Heckler · A. Baillot

New influenza A-subtypes in Hongkong (H5N1 and H9N2). Consequence of the influenza outbreak in 1997: Call for a pandemic preparedness plan

Summary

The occurrence of a new influenza virus subtype in 1997 in Hongkong caused only minor outbreaks due to the swift and determined actions of the institutions involved. However, this incident again made it clear that an influenza pandemic is still a pending threat. As a result the WHO presented a pandemic preparedness plan which is to facilitate the global measures taken to fight an imminent or ongoing pandemic. Strong efforts of influenza surveillance and the coordination of worldwide measures are essential to this plan. Furthermore the WHO suggested the developement and introduction of similar national preparedness plans.

Key words

Influenza · Pandemic · Preparedness plan

müssen nicht unbedingt zu Pandemien führen (Tabelle 2). Es gibt auch in diesem Jahrhundert mehrere Beispiele für begrenzte Ausbrüche durch neue Subtypen, wie zum Beispiel der Influenzaausbruch in Hongkong durch den H5N1-Subtyp [3].

1997: H5N1

1997 wurde ein Influenza A (H5N1)-Virus bei einem Jungen isoliert, der im Mai an einer viralen Pneumonie und Multiorganversagen verstarb. Das H5N1-Virus hatte schon Wochen vorher eine schwere Influenza-Epidemie bei Geflügel auf Hongkongs Hühnerfarmen ausgelöst, an der tausende Küken verstarben. Die Erkrankung verläuft bei Hühnern zu fast 100% letal. Zum ersten Mal wurde damit ein Vogel-Influenzavirus als Verursacher einer respiratorischen Erkrankung beim Menschen nachgewiesen, das sogenannte „Vogelgrippe-Virus" [4].

Die Befürchtung, daß eine neue Pandemie entstehen könnte war berechtigt, zumal nach der Statistik die Zeit für eine zu erwartende neue Pandemie schon lange reif war. Eine zweite Erkrankungswelle kündigte sich dann auch im November 1997 an. Insgesamt erkrankten im November/Dezember 17 Personen, fünf Personen verstarben, so daß die „Vogelgrippe" eine Letalität von 33% erreichte (18% bei Kindern, 57% bei Erwachsenen, Alter der fünf Verstorbenen: 13, 25, 34, 54, 60 Jahre). Nachforschungen ergaben, daß mindestens 12 der 18 Personen direkten Kontakt zu Geflügel hatten. Weitere Untersuchungen in der Umgebung zeigten eine Antikörperprävalenz gegen H5N1-Virus bei Farmern von 17% und bei Studenten von 0,4%. Aus diesen Daten konnte geschlossen werden, daß das Virus relativ leicht vom Vogel auf den Menschen übertragbar ist, eine Übertragung von Mensch zu Mensch dagegen fast ausgeschlossen werden kann. Sequenzanalysen der isolierten Influenzaviren bestätigten diese Annahme: Es wurden ausschließlich aviäre Sequenzen nachgewiesen (A/Hongkong/156/97(H5N1) ist sehr eng verwandt mit dem Isolat A/Chicken/Hongkong/258/97 (H5N1), ein Virus, das schwere Influenzaausbrüche auf drei Farmen in Hongkong im März 1997 verursacht hat, bei denen tausende Küken starben).

Eine intensive Überwachung der Geflügel-Märkte in Hongkong im Dezember 1997 ergab eine hohe Durchseuchung des Geflügels mit dem H5N1-Virus. Etwa ein Fünftel aller Hühner war infiziert. Im Gegensatz zu europäischen Gewohnheiten werden die Hühner in Hongkong lebendig auf den Märkten angeboten. Da die Influenzaviren bei Geflügel mit dem Kot ausgeschieden werden, ergibt sich eine recht große Ansteckungsgefahr für alle Kontaktpersonen und Besucher dieser Märkte. Eine weitere Gefahr mußten die Behörden im Beginn der normalen Influenzasaison Anfang des Jahres sehen: Es mußte damit gerechnet werden, daß humane Influenzaviren und das Vogel-Virus kozirkulieren und es zu Reassortanten mit effizienter Mensch-zu-Mensch-Übertragungsfähigkeit kommen würde. Die Behörden in Hongkong haben sich aus diesen Gründen Ende des Jahres 1997 entschlossen, alles Geflügel in fast 1000 live-poultry markets und alle Küken auf den Farmen zu schlachten, um der Epidemiegefahr vorzubeugen. Ab dem 28. Dezember 1997 wurden mehr als 1,6 Millionen Tiere geschlachtet, gleichzeitig wurde der Import von Hühnern nach Hongkong gestoppt. Die Bemühungen hatten offenbar großen Erfolg, es wurden keine weiteren H5N1-Erkrankungen bei Menschen registriert.

„Eine weitere Ausbreitung der Ende 1997 in Hongkong aufgetretenen „Vogelgrippe" wurde durch drastische Maßnahmen verhindert."

Influenza gehört zu den Erkrankungen, die sicher nicht in absehbarer Zeit auszurotten sind, wie etwa die Pocken oder theoretisch Polio. Dazu ist das Reservoir an verschiedenen Virussubtypen in der Tierwelt, besonders bei Vögeln und Schweinen, zu groß. Diese Viren können Menschen infizieren und sich an den neuen Wirt adaptieren (bei-

Tabelle 1
Pandemien in unserem Jahrhundert

Jahr	Subtyp	Name	Herkunft	Anmerkungen
1918	H1N1	Spanische Grippe	Schweinevirus oder mutiertes aviäres H1N1	mehr als 20 Mill. Opfer
1957	H2N2	Asiatische Grippe	Mix: human H1N1 und aviär H2N2	H1N1 verschwindet
1968	H3N2	Hongkong Grippe	Mix: human H2N2 mit aviär H3Nx	H2N2 verschwindet
1977	H1N1	Russische Grippe	Unbekannt, fast identisch mit H1N1 von 1950	H3N2 kozirkuliert mit H1N1

Tabelle 2
Auftreten neuer Subtypen in den letzten Jahren, ohne daß eine Pandemie hervorgerufen worden ist

Jahr	Name, Subtyp	Herkunft	Anmerkungen
1976	H1N1	Fort Dix, New Yersey, Schwein	fünf infizierte Soldaten, ein Todesfall
1986	H1N1	Niederlande, Schweinevirus	ein Erwachsener mit schwerer Pneumonie
1988	H1N1,„Swine flu"	US/Wisconsin, Infektionsquelle: Schwein	Schwangere stirbt
1993	H3N2	Niederlande, Reassortante zwischen humanem H3N2 und aviärem H1N1, Infektionsquelle: Schwein	zwei Kinder mit milder Erkrankung
1995	H7N7	UK, Entenvirus	ein Erwachsener mit Konjunktivitis
1997	H5N1,"Vogelgrippe"	Hongkong	18 Fälle, sechs letal

spielsweise H1-, H2-, H3-Viren), oder sie entwickeln durch Reassortment der Gene von humanen und animalen Viren neue für den Menschen infektiöse Virussubtypen.
Zur Zeit gibt es drei Theorien, wie neue pandemische Viren entstehen können:

- Reassortment zwischen humanen und tierischen Influenzaviren.
- Wiederauftauchen „alter" Subtypen aus dem unerschöpflichen Vogel-Reservoir.
- Direkte Übertragung von Tier zu Mensch.

Die Ereignisse in Hongkong haben gezeigt, daß außer H1, H2 und H3 ein weiterer HA-Subtyp, H5, der bei Tieren auftritt, direkt den Menschen infizieren kann. Es ist aber bislang nicht zu Mensch-zu-Mensch-Übertragungen gekommen, und es bleibt unklar, ob sich diese Viren evtl. noch entwickeln und adaptieren können. Am Beispiel des Ausbruchs des H5N1-Virus-Subtyps in Hongkong kann die Wichtigkeit der weltweiten Influenza-Surveillance sehr gut demonstriert werden.

WHO-Influenza-Surveillance

Die WHO-Influenza-Surveillance ist eines der ältesten Überwachungssysteme für Infektionskrankheiten, das 1999 genau seit 50 Jahren existiert. Das System besteht aus einem Netz von 110 Nationalen Influenzazentren (National Influenza Laboratories designated by WHO) und vier WHO-Collaborating Centres (CCs). Jedes nationale Influenzazentrum überwacht zusammen mit anderen Laboratorien die Influenzaaktivität in seinem jeweiligen Land und nimmt die Feintypisierung nach Virusvarianten vor. Ein Teil der isolierten Virusstämme, von der Norm abweichende aber auch saisontypische Isolate werden an die WHO-Zentren in Atlanta (USA), London (UK), Melbourne (Australien) und Tokio (Japan) geschickt. Dort wird die Antigenstruktur der Viren überprüft und weiter durch Sequenzierungen charakterisiert. Das System dient der Erkennung neuer Virusvarianten, die sich in der Oberflächenstruktur unterscheiden und eventuell eine Änderung der Impfstoffzusammensetzung erforderlich machen. Die empfohlene Impfstoffzusammensetzung wird zweimal im Jahr, im Februar und September, jeweils für die nördliche und südliche Hemisspäre von der WHO bekanntgegeben.

Influenza-Surveillance in Deutschland

Die Influenza-Überwachung in Deutschland wird von den beiden Nationalen Referenzzentren für Influenza im Niedersächsischen Landesgesundheitsamt und im Robert Koch-Institut (RKI) Berlin in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza in Marburg (AGI) ausgeübt. Die Referenzzentren erfüllen neben der Überwachungstätigkeit auch Referenzaufgaben, Entwicklung und Verbesserung von Testsystemen und epidemiologischen Aufgaben wie Datenerfassung von virologisch nachgewiesenen Erkrankungsfällen und Sterbefällen, statistische Auswertung der Daten und Messungen der Populationsimmunität gegen spezielle Virusvarianten.

Die Zusammenarbeit der Nationalen Referenzzentren mit der AGI besteht seit 1992, als die AGI mit finanzieller Unterstützung durch die in Deutschland vertretenen Impfstoffhersteller gegründet wurde. Die AGI erfaßt in ihrem Sentinelsystem von über 600 Arztpraxen Daten über das Auftreten von akuten respiratorischen Infektionen (ARE) in Deutschland. Ein Teil der Ärzte aus diesem System (ca. 5%) senden regelmäßig Rachenabstriche zur Untersuchung in verschiedene Laboratorien, unter anderem auch nach Hannover und Berlin in die Nationalen Referenzzentren. Alle Influenzavirus-Isolate, die aus diesen Proben angezüchtet werden, werden in den NRZ feintypisiert, katalogisiert und aufbewahrt und zum Teil sequenziert. Dabei arbeiten die Referenzzentren mit internationalen Organisationen, wie WHO und den europäischen nationalen RZ zusammen.

Konsequenzen aus dem H5N1 Ausbruch

Die Vorkommnisse in Hongkong 1997 waren ein Anlaß für die WHO, formelle Richtlinien für eine bevorstehende Pandemie zu entwickeln. Im Jahr 1997 trat zum erstenmal eine „pandemic task force" in Aktion, die den Gesundheitsbehörden in Hongkong ihre Hilfe anbot. Die Surveillance der Gesundheitsbehörden in Hongkong gehört sicherlich mit zu den besten weltweit, so daß der H5N1-Influenzaausbruch sehr schnell registriert wurde und die Zusammenarbeit mit der WHO zu einer raschen Klärung der Situation führte.

Von außerordentlicher Wichtigkeit war die schnelle Isolierung und das Erkennen des neuen Influenzavirus-Subtyps im Mai 1997 durch die Surveillance, so daß die genaue Identifizierung bis August des Jahres abgeschlossen war. Nach der Identifizierungsphase folgte die Suche nach weiteren H5N1-Viren. Obwohl zunächst keine weiteren Fälle von H5N1-Infektionen beim Menschen auftraten und sich der Erkrankungsfall im Mai als Einzelfall ohne weitere Ausbreitung darstellte, wurde die Surveillance in China verstärkt und die regionalen Laboratorien wurden mit Testkits zur systematischen Suche nach dem neuen Subtyp ausgestattet. Im November und Dezember meldete das Hong Kong Department of Health die weiteren Erkrankungsfälle. Das schnelle Handeln, das uns die chinesischen Behörden eindrucksvoll demonstriert haben, setzt eine sorgfältige Planung und Vorbereitung voraus. Aus diesem Grund hat die WHO Anfang 1999 einen Pandemieplan „Influenza Pandemic Preparedness Plan" herausgegeben, der Gesundheitsbehörden helfen soll, besser auf zukünftige Bedrohungen durch Pandemien vorbereitet zu sein.

Influenza Pandemic Preparedness Plan der WHO

Die WHO hat in ihrem „Influenza Pandemic Preparedness Plan" fünf Phasen bzw. Stufen definiert, um einer Influenzapandemie möglichst effektiv begegnen zu können. Grundlegend sind dabei zum einen die globale, unausgesetzte Influenza-Surveillance und zum anderen die weltweite Kommunikation und Koordination aller im Ernstfall beteiligten Institutionen. Dies ist umso mehr erforderlich, als damit zu rechnen ist, daß die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer zukünftigen Pandemie durch den modernen Reiseverkehr wesentlich höher sein könnte als bei den bekannten Pandemien der Vergangenheit.

„Durch den Influenza Pandemic Preparedness Plan der WHO soll einer neuen, jederzeit zu erwartenden Influenzapandemie möglichst effektiv begegnet werden."

Die erste Phase (0) des Stufenplans wird gekennzeichnet durch die Abwesenheit einer aktuellen Pandemie. Es handelt sich also um die interpandemische Phase, die sich ihrerseits in vier Bereitschaftsstufen gliedert. Auch hier entspricht die Bereitschaftsphase 0 dem Fehlen jeglichen Hinweises auf einen neuen Influenzasubtyp. In diesem Stadium wird durch die Nationalen Referenzzentren und die vier „WHO Collaborating Centres" die Surveillance durchgeführt. Dabei sind die Hauptaufgaben der Zentren in dieser Phase die Erarbeitung von Empfehlungen für die Zusammensetzung eines Impfstoffes für die jeweils kommende Saison und die Fahndung nach neuen Influenzasubtypen. Sollte es erste Berichte über die Isolierung eines solchen Subtyps bei einem Menschen geben (ohne Nachweis einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung oder eines Krankheitsausbruchs) wird die WHO umgehend die Bereitschaftsphase 1 erklären. Jetzt wird der berichtete neue Subtyp näher untersucht und beispielsweise die Erbinformation sequenziert oder dessen Empfindlichkeit gegen Medikamente getestet. Zusätzlich wird in den beteiligten Zentren verstärkt nach dem Vorliegen dieses Typs auch retrospektiv unter den Proben der letzten Monate gefahndet.

Die Bereitschaftsphase 2 wird definiert durch den gesicherten Nachweis eines neuen Subtyps, der mindestens bei zwei Personen isoliert worden ist, wobei die Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch, bzw. die Eigenschaft, Krankheitsausbrüche hervorrufen zu können, noch fraglich bleibt. Spezielle Maßnahmen dieser Phase sind die Festlegung einer Falldefinition zur Erhebung epidemiologischer Daten, die Verstärkung der Surveillance und die forcierte Entwicklung eines Impfstoffes und dessen Testung.

Sollte eine Übertragung des neuen Subtyps von Mensch zu Mensch nach eingehender Prüfung durch die WHO task force gesichert sein und es zu einem Krankheitsausbruch mit einer Dauer von wenigstens zwei Wochen gekommen sein, ist somit das Kriterium für den Übergang in die Bereitschaftsphase 3 gegeben. Daraufhin wird die WHO Impfstoffherstellern mögliche Impfviren zur Verfügung stellen, großangelegte klinische Studien zur Testung des Impfstoffes unterstützen und Empfehlungen für die Durchführung von Impfkampagnen geben. Zusätzlich liegt ein Schwerpunkt weiterhin auf der Koordination der internationalen Aktivitäten sowie auf der umfassenden Information zum aktuellen Geschehen. Die bislang beschriebenen Stadien und Maßnahmen bezogen sich auf die interpandemische Phase des Pandemieplans.

Der Beginn einer Pandemie und damit der Phase 1 ist unter folgenden Voraussetzungen gegeben: Der neue Subtyp

muß mehrere Krankheitsausbrüche verursacht und sich zusätzlich in weiteren Staaten ausgebreitet haben. Außerdem muß absehbar sein, daß mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität zumindest eines Bevölkerungsteiles zu rechnen ist. Es ist dabei nicht erforderlich, daß die vordem beschriebenen Bereitschaftsphasen der Phase 0 durchlaufen worden sind. Die WHO wird nun Empfehlungen geben (evtl. aufgrund der Erkenntnisse aus Phase 0), die antivirale Medikamente und den Impfstoff betreffen (Zusammensetzung, Dosierung). Außerdem werden die Surveillance- und Koordinierungsbemühungen verstärkt und nach Möglichkeit personelle und finanzielle Ressourcen erschlossen (Rotes Kreuz bzw. Halbmond, UNICEF, Weltbank).

Phase 2 wird gekennzeichnet durch Ausbrüche und Epidemien in vielen Staaten, die sich Region für Region über die gesamte Erde ausbreiten. Neue Maßnahmen zur Bewältigung der Situation sind nun nicht mehr vorgesehen. Diese sind ja bereits spätestens in Phase 1 eingeleitet worden. Die WHO wird die globale Situation aber weiterhin engmaschig überblicken und daraus gewonnene Informationen verfügbar machen.

Phase 3 wird definiert durch das Ende der ersten Pandemie-Welle. Die Influenzaaktivität ist in den zunächst betroffenen Regionen entweder rückläufig oder zumindest stagnierend. Es gibt aber immer noch neue Ausbrüche und Epidemien anderenorts. Die WHO kümmert sich weiterhin um eine effektive Verteilung der Vakzine und versucht, Staaten, die nur über begrenzte Mittel verfügen, zu unterstützen.

Aufgrund der Erfahrungen mit vergangenen Pandemien wird mindestens eine weitere Influenzawelle mit schweren Ausbrüchen innerhalb von drei bis neun Monaten nach der ersten Welle erwartet. Diese Rekurrenz bestimmt die Phase 4. Die WHO wird nun – neben den bereits beschriebenen Aktivitäten – den verbleibenden Bedarf für Impfstoff einschätzen.

Phase 5 bedeutet das Ende der Pandemie und ist somit gleichbedeutend mit einer Rückkehr zur interpandemischen Phase 0. Dies wird vermutlich nach zwei bis drei Jahren der Fall sein. Kennzeichnend ist ein Rückgang der Influenzaaktivität auf „normale" interpandemische Level und eine weitverbreitete Populationsimmunität. Abschließend wird die WHO internationale Treffen einberufen, um eine Einschätzung der Gesamtauswirkungen der Pandemie sowie der neu gewonnenen Erfahrungen zu erarbeiten. Dies soll letztendlich auch zu einem modifizierten, verbesserten Pandemieplan führen.

Nationale Pandemie-Vorsorge-Pläne

Jeder einzelne Staat ist aufgefordert, eigene nationale Pläne zu entwickeln. Als Voraussetzung dazu schlägt die WHO vor, National Pandemic Planning Committees (NPPC) zu bilden. In den meisten westeuropäischen bzw. entwickelten Ländern existieren bereits solche nationalen Pläne, nicht jedoch in Deutschland. Das nationale Pandemie-Komitee sollte aus einer kleinen Gruppe von ständigen Mitgliedern bestehen, die weitere Experten zu Rate ziehen können. Die Mitglieder und Experten sollten aus verschiedenen Institutionen stammen, z.B.:

- Mitglieder und Vertreter des öffentlichen Gesundheitssystems (Bundesministerium für Gesundheit, Landesgesundheitsämtern, Robert Koch-Institut Berlin, Nationalen Referenzzentren für Influenza, Surveillancesystem),
- der Ärzteschaft,
- aus dem universitären Bereich (Virologen, Epidemiologen, Veterinärmediziner – speziell für Influenzaviren),
- aus der Pharmaindustrie (Impfstoff- und Arzneimittelhersteller),
- von staatlichen Organisationen für den Katastrophenschutz (Bundeswehr),
- des Deutschen Roten Kreuzes und ähnlicher Organisationen.

„Ein Influenzapandemie-Vorsorgeplan für Deutschland steht noch aus."

Zu den Aufgaben des Komitees gehören z.B. die Entwicklung von nationalen Richtlinien zur Vorgehensweise bei einer drohenden Pandemie. Die anstehenden Fragen sollten möglichst bald geklärt werden:

- Wie soll die Situation beherrscht werden, wenn die WHO die Phase 2 ihres Pandemieplans ausruft?
- Welche Institution übernimmt die Koordination von verschiedenen Behörden?
- Wie wird die Versorgung mit Impfstoffen gewährleistet?
- Wer soll vorrangig geimpft werden, wenn die Impfstoffe nicht ausreichen?
- Wie wird die Zeit zwischen Bekanntwerden eines neuen Subtyps und dem Vorhandensein von wirksamen Impfstoffen überbrückt?
- Wie kann die Impfstoffherstellung optimiert oder maximiert werden?
- Wie schnell können neue Impfstoffe zugelassen werden?
- Welche Medikamente gegen die Influenzaviren stehen zur Verfügung?
- Können Medikamente als Vorsorgemaßnahme gelagert werden? Welche? Wieviel? Wie schnell könnten sie produziert werden?
- Können notfalls Medikamente aus dem Ausland verwendet werden? Müssen dazu nationale Bestimmungen geändert werden?
- Ist das Schließen von Schulen, Fabriken, Kinos eine sinnvolle Maßnahme?
- Wer koordiniert die Medien?
- Wie kann die allgemeine Versorgung und der öffentliche Verkehr aufrecht erhalten werden?

Diese Fragen sind natürlich nicht vollständig und geben nur einen kleinen Eindruck wieder von den vielen Problemen, die sich im Zusammenhang mit einer Pandemie ergeben werden.

Der Ursprung von Pandemien

Influenza A-Viren werden durch ihre verschiedenen Oberflächenantigene Neuraminidase und Hämagglutinin charakterisiert und in Subtypen unterteilt [4]. Das erste 1933 isolierte Influenza A-Virus bekam die Bezeichnung H1 und N1. Später typisierte Viren mit anderen antigenen Eigenschaften wurden entsprechend H2N2 (1957) genannt. Beim Menschen sind in den letzten 100 Jahren nur wenige verschiedene Subtypen der HA-Proteine und der NA-Proteine aufgetreten, H1, H2, H3, N1, N2, (N8), die Pandemien

Tabelle 3
Übersicht über den Pandemieplan der WHO

Stufe	Definition	Vorgesehene Aktionen
Phase 0	Interpandemische Phase, kein Hinweis auf die Entwicklung eines neuen Influenza-Subtyps	Nationale Referenzzentren und die „WHO Collaborating Centres" führen die Surveillance durch und erarbeiten Empfehlungen für die Impfstoffzusammenstellung Bereitstellung einer Pandemie-Einsatztruppe
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 1	Erste Berichte über die Isolierung eines neuen Subtyps bei mind. einem Menschen liegen vor	Zusätzlich Unterstützung nationaler Anstrengungen, die Berichte über einen neuen Subtyp zu substantiieren (Probenasservierung, Isolierung, Sequenzierung, epidemiologische Untersuchungen) Überprüfung von Proben aus der jüngeren Vergangenheit auf das Vorliegen des neuen Subtyps Versorgung der Labors mit entsprechenden Reagenzien (Antigen) zur Diagnostik
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 2	Nachweisliche Infektion von zwei oder mehr Personen durch den neuen Subtyp. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragbarkeit bzw. die Fähigkeit des Virus, Krankheitsausbrüche hervorzurufen, ist noch fraglich	Zusätzlich Entwicklung einer Falldefinition Bildung einer Kommission zur Untersuchung der Seroprävalenz gegen den neuen Subtyp Verstärkung der Surveillance und entsprechender Berichterstattung Erste Schritte zur Entwicklung eines Impfstoffes (Anzucht von attenuierten Viren, Suche nach evtl. schon vorhandenen geeigneten Stämmen) Aktivitäten zur Evaluierung der Wirksamkeit eines Impfstoffes Empfehlungen zur Vorbereitung auf die Aktivierung nationaler Pandemiepläne
Phase 0/ Bereitschaftsstufe 3	Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragbarkeit ist gesichert. Es ist zu wenigstens einem Krankheitsausbruch mit einer Mindestdauer von zwei Wochen gekommen	Zusätzlich Veröffentlichung der Falldefinition Bereitstellung möglicher Impfviren für die Impfstoffhersteller Anstrengungen zur weiteren Evaluierung von Impfstoffen und Erstellung von Plänen zu deren Bereitstellung und Verteilung Laufende Veröffentlichung von Surveillance und Forschungsdaten Bereitstellung von Richtlinien (z.B. zu Risikogruppen, Surveillance)
Phase 1	Es sind mehrere Krankheitsausbrüche zu verzeichnen. Der neue Subtyp hat sich in verschiedene Staaten ausgebreitet	Zusätzlich Empfehlungen zu Dosierung und Verwendung eines Impfstoffes Empfehlungen zu antiviraler Therapie Hilfe bei der Erschließung personeller und finanzieller Ressourcen für Staaten mit beschränkten Mitteln
Phase 2	Ausbrüche und Epidemien liegen in vielen Staaten vor und verbreiten sich um den Globus	Zusätzlich Herausgabe der neuesten Ergebnisse zur antiviralen Therapie
Phase 3	Die Influenza-Aktivität in den zunächst betroffenen Regionen ist rückläufig oder stagnierend. Anderenorts treten immer noch neue Ausbrüche und Epidemien auf	
Phase 4	Eine zweite schwere Krankheitswelle tritt in vielen Ländern auf (vermutlich drei bis neun Monate nach der ersten Pandemie-Welle)	Zusätzlich Einschätzung des weiteren Bedarfs an Impfstoff. Einschätzung der Verfügbarkeit von antiviralen Medikamenten
Phase 5=Phase 0	Ende der Pandemie mit Rückkehr der Influenza-Aktivität zu normalen interpandemischen Leveln und weitverbreiteter Populationsimmunität (vermutlich zwei bis drei Jahre nach Beginn der Pandemie). Diese Phase entspricht der interpandemischen Phase 0	Die Aktivitäten werden auf die der interpandemischen Phase zurückgefahren. Abschließend erfolgt eine Einschätzung der Auswirkungen der Pandemie sowie eine Zusammenstellung der Erfahrungen und Erkenntnisse zur Verbesserung des Pandemieplans

ausgelöst haben. Es gibt bei Vögeln und Säugetieren jedoch noch wesentlich mehr verschiedene Subtypen (15 bei den HA-Proteinen und neun bei den NA-Proteinen), und es ist denkbar, daß weitere Pandemien durch neue, für den Menschen pathogene Subtypen ausgelöst werden könnten. Die Quelle aller Influenza A-Viren in Säugetieren und „Hausvögeln" liegt in Wasservögelreservoiren, in denen alle Subtypen vorkommen. Diese aviären Viren können in zwei verschiedene Populationen eingeteilt werden, eine eurasische und eine amerikanische. Die letzten Pandemien in diesem Jahrhundert stammen aus der eurasischen aviären Linie. Geografisch liegt der Ursprung der Epidemien in China. Auch die sogenannte „Spanische Grippe" von 1918 ist wahrscheinlich eurasischen Ursprungs.

Eine Voraussetzung für eine Pandemie ist definitionsgemäß ein „neuer" Subtyp, für dessen Entstehen gibt es drei Möglichkeiten:

1. Möglichkeit: Reassortment • Neue Subtypen (antigenic shift) entstehen durch Reassortment, den Austausch von Gensegmenten. Um das Reassortment zu ermöglichen, muß eine Zelle eines Organismus gleichzeitig von mindestens zwei verschiedenen Subtypen infiziert worden sein. Eine mögliche Erklärung für das Entstehen neuer Subtypen im chinesischen Raum ist folgende: Schweine können sich sowohl mit humanen Influenzaviren als auch mit Viren aviären Ursprungs infizieren. In Vögeln vermehren sich die Influenzaviren in den Epithelzellen des Darmes und werden in großen Mengen mit den Exkrementen ausgeschieden. Wenn Enten, Gänse, Hühner und Schweine eng zusammen gehalten werden, können sich Schweine über die Nahrungsaufnahme mit aviären Viren infizieren. Bei gleichzeitiger Infektion mit humanen Subtypen können so Reassortanten entstehen, die auf den Menschen übertragbar sind. „Erfolgreich" sind Reassortanten, wenn sie leicht von Mensch zu Mensch weitergegeben werden und somit zu neuen Epidemien führen.

2. Möglichkeit: Wiederauftauchen „alter" Subtypen • Phylogenetische Studien an Aminosäureänderungen bei aviären Influenzaviren haben gezeigt, daß aviäre Virusstämme im Gegensatz zu humanen genetisch sehr stabil sind. Punktmutationen kommen zwar sowohl bei den aviären als auch bei den Säugetiersubtypen in gleicher Häufigkeit vor, die Änderungen in der Nukleotidsequenz führen jedoch bei den aviären Subtypen kaum zu Änderungen auf Aminosäureebene. Dieser hohe Grad an Stabilität läßt vermuten, daß aviäre Influenzaviren ein Optimum der Adaption an den Wirt erreicht haben, so daß Punktmutationen keinen Selektionsvorteil mehr bringen. Das bedeutet auch, daß die Abkömmlinge der aviären Viren, die die Pandemie von 1918 und 1957 hervorgerufen haben, heute noch praktisch unverändert in Wildvögeln zirkulieren.

3. Möglichkeit: Direkte Übertragung von Tier zu Mensch • Tabelle 2 gibt verschiedene Beispiele wieder, die zeigen, daß eine direkte Infektion des Menschen mit aviären und porcinen Influenzaviren möglich ist. Obwohl wahrscheinlich häufiger als bisher angenommen, neue Subtypen durch Reassortment entstehen oder Influenzaviren direkt vom Schwein oder Vogel auf den Menschen übertragen werden können, führt ein „neuer" humanpathogener Subtyp nicht zwangsläufig zu einer Pandemie. Das Virus kann sich jedoch mit Hilfe weiterer Mechanismen verändern und anpassen. Influenzaviren sind als RNA-Viren sehr variabel und unterliegen schnellen genetischen Veränderungen durch Punktmutationen, die zur „antigenic drift" führen. Die hohe Mutationsrate bei den RNA-Viren läßt sich durch die relativ hohe Fehlerrate der viralen RNA-abhängigen Polymerase erklären. Der Polymerase fehlt die Korrekturmöglichkeit durch eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität, wie sie bei den DNA-abhängigen Polymerasen vorhanden ist. Durch den Drift-Mechanismus, Mutation und Selektion, entkommen die Virusvarianten wenigstens vorübergehend der Neutralisation durch Antikörper. Genetische Rekombination, Insertion und Deletation sind seltenere Ereignisse als Punktmutation, führen aber auch zu genetischen Veränderungen, die z.B. die Pathogenität der Viren beeinflussen können.

Fazit

Die letzten großen Influenzapandemien haben die Menschen unvorbereitet getroffen. Auch noch in den Jahren 1957 und 1968 war die Surveillance recht unvollkommen, nur wenige Influenzaviren konnten damals isoliert werden, und das Warnsystem war nicht in dem Maße ausgebaut wie heute. Die Situation ist heute sicher besser. Es gibt nicht nur ein gut funktionierendes Surveillance-System, sondern es sind auch Fortschritte in der Identifizierung neuer Influenzaviren gemacht worden. Viren mit pandemischem Potential sollten dadurch frühzeitig erkannt werden und gegen neue Subtypen, die sich nicht durchsetzen, abgegrenzt werden. Dadurch können vorausgeplante Maßnahmen bei einer drohenden Pandemie schnell und sinnvoll ausgeführt werden.

Unsere Situation hat sich auch in Hinblick auf Prophylaxe und Therapie gebessert. Auf dem Sektor der Impfstoffe gibt es Fortschritte, und es werden im nächsten Winter die ersten Medikamente (Neuraminidase-Hemmer, die sowohl gegen die Influenzatypen A wie auch B wirksam sind, siehe Beitrag von Sabine Leitzke in diesem Heft), die ursächlich und effektiv gegen Influenza wirken, zur Verfügung stehen.

Es ist zu hoffen, daß die Surveillance und die Prävention durch die neuen Möglichkeiten der Influenzabekämpfung eine größere Bedeutung bekommt. In einigen Bereichen, zum Beispiel bei der Surveillance in Deutschland in porcinen und aviären Populationen ist sicher noch Förderungsbedarf.

Literatur

1. WHO-Mitteilung (1999) **Influenza in China.** http://www.who.int/emc/outbreak_news/n1999/jan/n06jan1999.html
2. WHO (1999) **Influenza Pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national or regional planning.** WHO, Geneve
3. Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood JM (1999) **The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997.** EMC, Vol. 5., No. 2, March–April 1999
4. Heckler R (1997) **Kommt die nächste Influenza-Pandemie?** InfFo IV/97: 39–41
5. Shortridge KF (1999) **Strictly for the Birds?** Odyssey, Vol. 5, issue 1, 1999

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 776–782 © Springer-Verlag 1999

P. Wutzler [1] · I. Färber [1] · U. Eichhorn [1] · B. Helbig [1] · A. Sauerbrei [1] · A. Brandstädt [2]
[1] Institut für Antivirale Chemotherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erfurt
[2] Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Zur Seroprävalenz von Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2) in Thüringen*

Zusammenfassung

Herpes-simplex-Viren (HSV-1, HSV-2) sind die häufigste infektiöse Ursache von genitalen Ulzerationen. Trotz einer Zunahme primärer genitaler HSV-1-Infektionen ist HSV-2 der dominante Virustyp bei rezidivierenden Erkrankungen. Rückschlüsse auf die Häufigkeit des genitalen Herpes können daher aus der Prävalenz von HSV-2-spezifischen Antikörpern in der Bevölkerung gezogen werden. Diese Studie wurde an einem Panel von Serumproben durchgeführt, das 1996 und 1997 anonym von 1979 Blutspendern und 3079 Klinikpatienten gesammelt worden war. Die Patienten hatten keine bekannten Risikofaktoren bezüglich HSV-Infektionen wie sexuell übertragbare Krankheiten, andere Infektionskrankheiten oder eine immunsuppressive Therapie. Die Serumproben wurden mit typenspezifischen ELISA-Testen, die auf den gereinigten nativen Glykoproteinen gG1 bzw. gG2 basieren sowie einem Immunoblot mit typenspezifischen rekombinanten Glykoproteinen untersucht. Die Abklärung fraglicher Reaktionsausfälle erfolgte mit einem In-Haus-Westernblot.
Die HSV-1-Seroprävalenz korrelierte eng mit dem Alter und war bei Personen ≥40 Jahre mit ca. 90% am höchsten. Im Gesamtkollektiv hatten 12,8% (95% CI 11,9–13,8%) der Probanden Antikörper gegen HSV-2. Die HSV-2-Seroprävalenz war bei Frauen (15%; 95% CI 13,7–16,4%) signifikant höher als bei Männern (10,5%; 95% CI 9,3–11,8%), was einem altersadjustierten Odds Ratio für Patienten von 1,5 (95%-CI 1,19–1,90) und für Blutspender von 1,67 (95%-CI 1,29–2,15) entspricht.

Schlüsselwörter

Herpes simplex-Virus Typ 1 · Herpes simplex-Virus Typ 2 · Seroprävalenz · Herpes genitalis · Epidemiologie · Typenspezifische Antikörper

Herpes-simplex-Viren (HSV) sind in der Bevölkerung weit verbreitet. Sie werden durch engen körperlichen Kontakt über die Schleimhäute übertragen, so daß die Durchseuchung meist schon im frühen Kindesalter einsetzt. Obwohl diese Primärinfektionen zu über 90% asymptomatisch bleiben, etabliert sich anschließend in der Regel eine latente Infektion in den regionalen Ganglien. Für das Verständnis der Pathogenese von HSV-Infektionen ist die Tatsache entscheidend, daß latent in Ganglienzellen persistierende Viren reaktiviert werden können. Welche zellulären und viralen Regulationsmechanismen der Reaktivierung zugrunde liegen, ist noch weitgehend unklar. Endogene Reaktivierungen von HSV führen nicht immer zu Haut- und Schleimhautläsionen. Häufig gehen sie nur mit einer Virusvermehrung in der Schleimhaut des Mund- und Rachenraumes bzw. des Genitaltraktes einher. Durch die asymptomatische Virusausscheidung über Speichel und Genitalsekret wird die Weiterverbreitung des Virus begünstigt.

„Die häufig asymptomatischen Reaktivierungen von HSV, die mit einer Virusausscheidung über Speichel bzw. Genitalsekret einhergehen, begünstigen eine Weiterverbreitung der HSV-Infektion."

Aufgrund antigener Unterschiede wird das Virus in die beiden Typen HSV-1 und HSV-2 unterteilt, die sich bezüglich ihres Manifestationsortes unterscheiden [1]. So dominiert bei Infektionen im orofazialen Bereich HSV-1, während Infektionen im Genitalbereich überwiegend durch HSV-2 hervorgerufen werden. In Großbritannien wird allerdings die primäre Episode des Herpes genitalis in ei-

* Diese Studie wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit vom Robert Koch-Institut (RKI) unter dem Förderkennzeichen 1368-319 gefördert.

Prof. Dr. Peter Wutzler
Institut für Antivirale Chemotherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Nordhäuser Straße 78, D-99089 Erfurt

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 776–782 © Springer-Verlag 1999

P. Wutzler · I. Färber · U. Eichhorn · B. Helbig · A. Sauerbrei · A. Brandstädt

Seroprevalence of Herpes simplex virus type 2 infections in blood donors and clinic patients in Thuringia, Germany

Summary

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) are the most frequent infections cause of genital ulcerations. Although genital infections by HSV-1 are increasing HSV-2 is dominant in recurrent infections. This study was conducted on a panel of sera collected anonymously in 1996 and 1997 from blood donors (1979 samples) and hospital patients (3079 samples) without risk factors for herpesvirus infections such as STD, other infectious diseases and immunosuppression. Serum samples were tested with ELISAs using monoclonal antibody-selected native gG1 and gG2 as antigens and an immunoblot using type-specific recombinant glycoproteins. Equivocal results were confirmed with an in-house Western blot. HSV-1 prevalence correlated strongly with age and was highest (about 90%) among subjects 40 years of age or older. In the total sample, the HSV-2 seroprevalence was 12.8% (95% CI 11.9–13.8%). The HSV-2 seroprevalence was significantly higher among women (15%; 95% CI 13.7–16.4%) than among men (10.5%; 95% CI 9.3– 11.8%), yielding a female: male age adjusted odds ratio of 1.5 (95%-CI 1.19–1.90%) for hospital patients and of 1.67 (95%-CI 1.29–2.15%) for blood donors.

Key words

Herpes simplex virus type 1 · Herpes simplex virus type 2 · Seroprevalence · Herpes genitalis · Epidemiology · Type-specific antibodies

nem hohen Prozentsatz durch HSV-1 verursacht [2, 3]. Die genitalen HSV-1-Infektionen rezidivieren wesentlich seltener als HSV-2-Infektionen [4]. Eine vorausgegangene Infektion mit HSV-1 scheint einen gewissen Schutz vor der Infektion mit HSV-2 zu bieten, bzw. die klinischen Symptome zu mildern oder gänzlich zu verhindern [5, 6].

Da beide Virustypen eine hohe Sequenzhomologie aufweisen und erhebliche intratypische Kreuzreaktionen bestehen, ist es schwierig, typenspezifische Antikörper nachzuweisen. Die Antikörper neutralisieren auch den heterologen Virustyp, so daß es nur quantitative Unterschiede in der neutralisierenden Potenz gibt. Diese Kreuzreaktionen machen es auch unmöglich, mit den klassischen serologischen Reaktionen wie KBR, Fluoreszenzantikörpertechnik oder Enzymimmunassay auf der Basis von Lysaten infizierter Zellkulturen eine Typisierung vorzunehmen. Goldstandard für die Bestimmung typenspezifischer Antikörper ist daher der Westernblot, ein aufwendiger Test, bei dem die Reaktivität der Serumprobe gegen eine Vielzahl von HSV-1- und HSV-2-Proteinen geprüft werden kann [7]. Eine zuverlässige typenspezifische Bande ist die mit dem Glykoprotein G, einem Hüllprotein mit den größten intratypischen Unterschieden in der elektrophoretischen Mobilität und in der Aminosäure-Homologie [8–10]. Seit kurzem stehen auch verschiedene kommerzielle Teste zur Verfügung, die auf der Basis von gereinigtem oder rekombinantem Glykoprotein G1 oder G2 arbeiten, so daß es auch möglich wird, umfangreichere serologische Studien durchzuführen [11]. Diese erlauben es, die Prävalenz der genitalen HSV-2-Infektionen abzuschätzen, während aus der HSV-1-Antikörperprävalenz keine Rückschlüsse über die Häufigkeit genitaler HSV-1-Infektionen zu ziehen sind.

„Im Hinblick auf zukünftige Impfstrategien und Präventionsprogramme sind verläßliche epidemiologische Daten zur Verbreitung des genitalen Herpes unabdingbar."

Das Datenmaterial zur Verbreitung von HSV-2 in den mitteleuropäischen Ländern, einschließlich Deutschland, ist nur spärlich und meist nicht miteinander vergleichbar. Im Hinblick auf perspektivische Impfstrategien und Gesundheitserziehungsprogramme zur Prävention des genitalen Herpes sind aber verläßliche epidemiologische Daten unabdingbar. So wurden bereits 1995 die europäischen Länder von der WHO Regional Conference for Europe aufgefordert, zur Schaffung einer Basis für Behandlungs- und Präventionsprogramme aktuelle epidemiologische Daten über Herpesvirusinfektionen in Europa zu erarbeiten (Epidemiology of herpes simplex virus infections and surveillance of other STDs in Europe, Copenhagen, 19–10 June 1995), eine Forderung, der mit dieser Studie nachgekommen werden sollte. Da ein populationsbasiertes Serumpanel nicht verfügbar war, wurden die Untersuchungen an zwei unterschiedlichen Kollektiven durchgeführt. Das eine bestand aus Blutspendern, bei denen eine niedrigere HSV-2-Prävalenzrate erwartet wurde. Das zweite Kollektiv setzte sich aus stationären Patienten zusammen, die nicht wegen einer Infektionskrankheit behandelt wurden.

Material und Methoden

Serumproben

Untersucht wurden 3079 Patienten im Alter von ein bis 85 Jahren eines Klinikums (Lehrkrankenhaus mit 1300 Betten), zu dessen Einzugsgebiet eine Stadt mit 200.000 Einwohnern und den angrenzenden ländlichen Gebieten gehören. Ausgeschlossen waren Immunsupprimierte und Patienten mit akuten oder chronischen Infektionskrankheiten. Aus diesem Einzugsgebiet wurden außerdem 1979 Blutspender im Alter von 18 bis einschließlich 65 Jahren getestet.

Das zu untersuchende Serumpanel bestand aus Proben, die 1996 und 1997 zur Bestimmung von anderen Laborparametern entnommen worden waren. Jeder Bezug zu der Person, von der die Blutprobe stammte, war unwiderruflich auf-

Tabelle 1
Geschlechts- und altersabhängige Verteilung der Probanden

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl der Probanden (davon Blutspender)		
	Gesamtstichprobe	Männer	Frauen
1–5	228	111	117
6–11	427	206	221
12–16	518	278	240
17–19	462 (203)	202 (102)	260 (101)
20–29	769 (419)	318 (210)	451 (209)
30–39	714 (423)	341 (214)	373 (209)
40–49	692 (423)	367 (207)	325 (216)
50–59	602 (334)	310 (164)	292 (170)
60–69	419 (177)	225 (111)	194 (66)
70–85	227	109	118
1–85	5058 (1979)	2467 (1008)	2591(971)

gehoben worden. Die alters- und geschlechtsspezifische Zusammensetzung des Panels ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Testmethoden

ELISA

Für die serologischen Untersuchungen wurden zwei für HSV-1 und HSV-2 spezifische ELISAs und ein Immunoblot eingesetzt, die seit 1997 bzw. 1998 in Deutschland kommerziell verfügbar sind. Die indirekten ELISAs (HSV-1 type specific IgG ELISA and HSV-2 type specific IgG ELISA; Gull Laboratories, Salt Lake City, USA) basieren auf nativen Glykoproteinen G1 (gG1) bzw. G2 (gG1), die mittels monoklonaler Antikörper affinitätschromatographisch gereinigt wurden. Sensitivität und Spezifität wurden für HSV-1 mit 95% und 96% und für HSV-2 mit 98% und 97% ermittelt [12]. In eigenen Vorversuchen waren 86 von 88 im HSV-2-ELISA positiven Proben auch im Westernblot positiv.

Immunoblot

Als weiterer kommerzieller Test wurde ein HSV-1- und HSV-2-Immunoblot (HSV-1 and HSV-2 Differentiation Immunoblot IgG; MRL Diagnostics, Cypress, USA) verwendet. Er enthält native, gereinigte, rekombinante Antigene von HSV-1(gG1) und HSV-2 (gG2) sowie ein typübergreifendes „common"-Antigen. Nach bisher vorliegenden Daten liegen Sensitivität und Spezifität für HSV-2 bei 95% [11]. Bei der eigenen Testvalidierung wurden 34 im HSV-2-Westernblot positive Seren sowie 15 Proben von Patienten mit einer durch Virusisolierung bestätigten HSV-2-Infektion korrekt identifiziert.

In-Haus-Westernblot

Grundlage für die Validierung der kommerziellen Teste und die Abklärung von fraglichen Reaktionsausfällen war ein HSV-2-Westernblot auf der Basis HSV-2-infizierter Zell-Lysate. Als Virusstamm diente HSV-2-US, der in primären Kaninchenhoden-Zellen vermehrt wurde. Nach Freisetzung der Virusproteine durch Lyse der Zellen (Lysispuffer mit SDS, Mercaptoethanol, Hitzedenaturierung 5 min) erfolgte die elektrophoretische Auftrennung des Lysates in einem diskontinuierlichen vertikalen SDS-Polyacrylamidgelsystem (Hoefer SE 600; Sammelgel 5%, Trenngel 8,3%) [13]. Während des Durchlaufs der Proteine durch das Sammelgel (bei 75 mA ca. 45 min) bzw. Trenngel (bei 150 mA ca. 100 min) wurde eine Temperatur von 4°C eingehalten. Der Elektrotransfer der Proteine aus den 12 cm×14 cm großen Gelen wurde auf Nitrozellulosemembranen (NC 45, SERVA, Dassel, Deutschland) bei 0,65 mA/cm² und 4°C für 3 h durchgeführt (Transphor Tank Transfer Unit; Hoefer, San Francicso, USA) [14]. Die Blotstreifen wurden mit der Serumverdünnung 1:100 bzw. bei schwach reaktiven Proben mit 1:50 inkubiert. Als Detektionssystem wurde POD-DAB verwendet. Die Markierung der gG-2-Ban-

Tabelle 2
Geschlechtsspezfische HSV-1-Prävalenzraten bei Blutspendern und Patienten

	Anzahl	HSV-1-Prävalenz (%) (95% CI)	Adjustierte Odds Ratios (95% CI)
Blutspender	1979	79,2 (77,4–81,0)	
weiblich	971	81,3 (78,7–83,7)	1.31 [1] (1.05–1.65)
männlich	1008	77,3 (74,6–79,8)	1
Patienten	3079	68,1 (66,4–69,8)	
weiblich	1620	68,6 (66,3–70,8)	1.05 [1] (0.88–1.25)
männlich	1459	67,6 (65,1–70,0)	
Gesamtstichprobe	5058	72,5 (71,2–73,7)	
weiblich	2591	73,3 (71,6–75,0)	1,15 [1] (1,01–1,33)
männlich	2467	71,5 (71,2–73,7)	1
Patienten 18–65 Jahre	1505	82,2 (80,2–84,1)	1,27 [2] (1,06–1,52)
Blutspender	1979	79,2 (77,4–81,0)	1

[1] *altersadjustiert*
[2] *alters- und geschlechtsadjustiert*

Tabelle 3
Geschlechtsspezfische HSV-2-Prävalenzraten bei Blutspendern und Patienten

	Anzahl	HSV-2-Prävalenz (%) (95% CI)	Adjustierte Odds Ratios (95% CI)
Blutspender	1979	14,9 (13,3–16,5)	
weiblich	971	18,0 (15,7–20,6)	1,67 [1] (1,29–2,15)
männlich	1008	11,8 (9,9–14,0)	1
Patienten	3079	11,5 (10,4–12,7)	
weiblich	1620	13,2 (11,6–15,0)	1.50 [1] (1,19–1,90)
männlich	1459	9,6 (8,1–11,2)	1
Gesamtstichprobe	5058	12,8 (11,9–13,8)	
weiblich	2291	15,0 (13,7–16,4)	1,57 [1] (1,32–1,87)
männlich	2467	10,5 (9,3–11,8)	1
Patienten	1505	15,5 (13,8–17,5)	1,05 [2] (0,87–1,27)
18–65 Jahre			
Blutspender	1979	14,9 (13,3–16,5)	1

[1] *altersadjustiert*
[2] *alters- und geschlechtsadjustiert*

den erfolgte mit monoklonalen Antikörpern gegen HSV-2-spezifische Polypeptide, die als zwei Banden im Bereich von 110–120 kDa und 78–82 kDa erscheinen (Produkt: Light Diagnostics; Temecula, CA, USA). Als positiv wurden alle Proben mit den entsprechenden Banden gewertet.

Der Westernblot wurde an einem Panel von Serumproben überprüft, wobei 14/14 Proben von durch Virusanzucht oder PCR gesicherten HSV-2-Infektionen ein typisches Bandenmuster ergaben, während bei 41/41 Seren von Personen mit rezidivierendem Herpes labialis (HSV-1-ELISA Index >2.0; HSV-2-ELISA Index <0.5) diese Banden fehlten.

Testprotokoll

Die Testung der Serumproben erfolgte in Einfachbestimmung zunächst mit den typspezifischen ELISAs in einem automatischen Verfahren (BIO-LAB 300; Gull Laboratories, Salt Lake City, USA). Um eine hohe Sensitivität der Teste zu sichern, wurden alle Proben mit einem Antikörper-Index von 0,5 bis 0,99 (OD Probe: OD cutoff) mit mindestens einem anderen Test nachuntersucht. Für HSV-1 waren dies der Fluoreszenzantikörpertest und in Einzelfällen der Neutralisationstest. Bei Proben mit einem positiven Ergebnis erfolgte eine weitere Testung im HSV-1/HSV-2-Immunoblot (*recom*), um die typenspezifische Zuordnung der Antikörper vornehmen zu können. Proben, die im HSV-2-ELISA einen Antikörperindex von 0,5 bis 0,99 aufwiesen, wurden ebenfalls im Immunoblot (*recom*) bzw. im Westernblot untersucht. Zur Überprüfung der Spezifität der HSV-2-ELISA-Befunde wurden außerdem alle im Immunoblot (*recom*) HSV-2-positiven und 15% aller HSV-2-ELISA-positiven Serumproben mit dem Westernblot überprüft.

Statistische Analyse

Die Prävalenzschätzungen für HSV-1 und HSV-2 wurden ergänzt durch exakte 95%-Konfidenzintervalle (CI), wie sie von Sachs [15] beschrieben werden. Eine quantitative Bewertung von Unterschieden in den HSV-Prävalenzen erfolgte anhand adjustierter Odds Ratios (OR). Diese Odds-Ratio-Schätzungen resultierten aus der Modellierung der statistischen Assoziation zwischen Geschlecht, Alter und Status (Blutspender oder Patient) einerseits und der HSV-Seroprävalenz andererseits in multiplen logistischen Regressionsmodellen. Die statistische Bewertung von Unterschieden in den HSV-Prävalenzen erfolgte mittels 95%-Konfidenzintervallen für die Odds Ratios, die ebenfalls aus den Regressionsmodellen resultierten. Ein Odds-Ratio-Wert zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen zwei Prävalenzen auf dem Signifikanzniveau von 5% an, wenn das zugehörige 95%-Konfidenzintervall den Nulleffekt (den Wert 1) nicht enthält.

Ergebnisse

Die serologischen Befunde von Patienten und Blutspendern sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt. Für die Gesamtstichprobe wurde eine HSV-1-Seroprävalenz von 72,5% (95% CI 71,2–73,7%) ermittelt. Weibliche Blutspender hatten signifikant häufiger

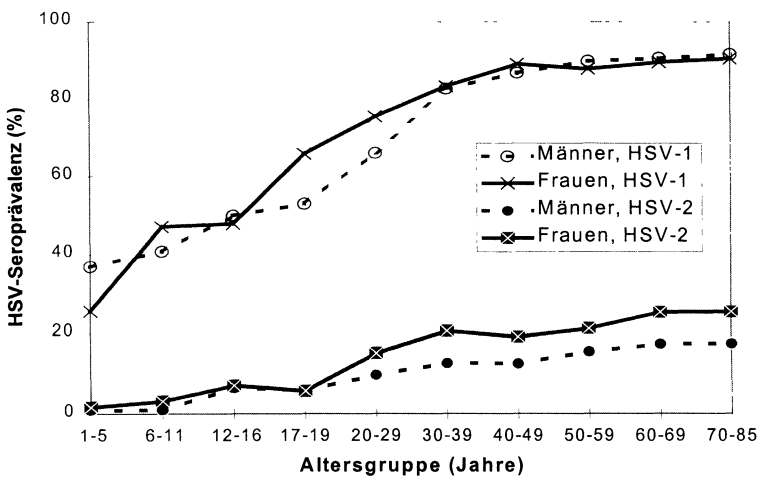


Abb. 1 ▲Seroprävalenz von HSV-1 und HSV-2 nach Alter und Geschlecht

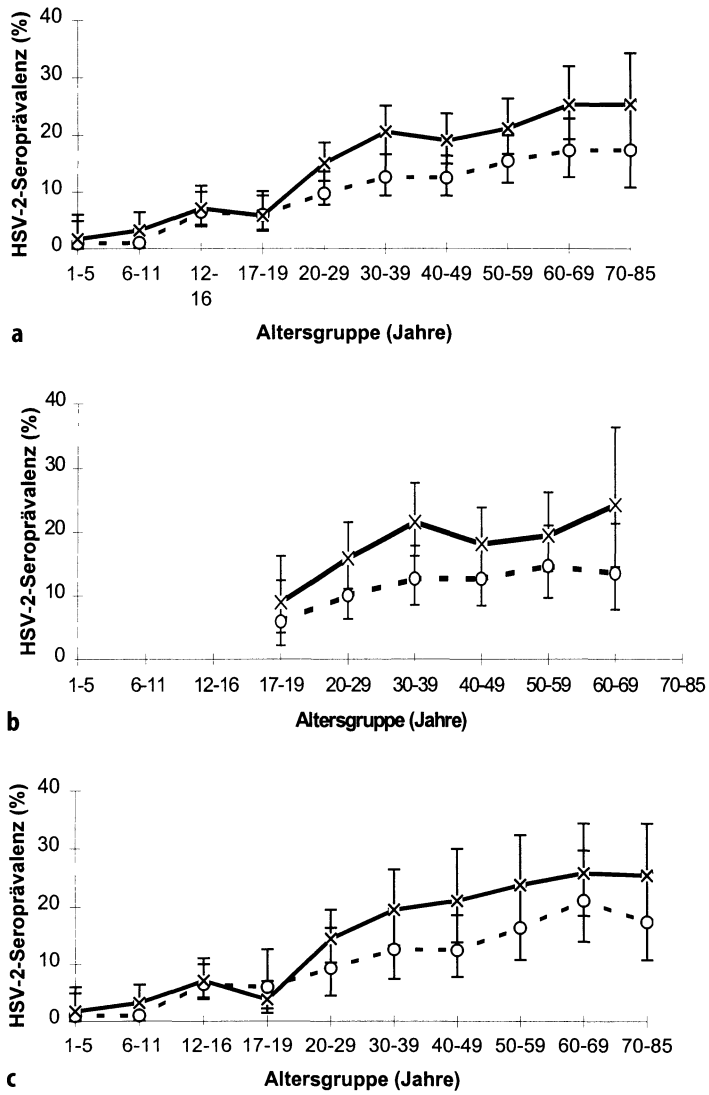


Abb. 2a–c ▲ **Seroprävalenz von HSV-2 nach Alter und Geschlecht (weiblich x; männlich o) beim Gesamtkollektiv (a), bei Blutspendern (b) und bei Patienten (c)**

HSV-1-Antikörper als männliche Blutspender (altersadjustiertes OR 1,31; 95% CI 1,05–1,65), während dieser Unterschied bei den Patienten nicht bestand. Demgegenüber waren Patienten insgesamt häufiger HSV-1-positiv als Blutspender (alters- und geschlechtsadjustiertes OR 1,27; 95% CI 1,06–1,52). In der jüngsten Altersgruppe (1 bis 5 Jahre) hatten bereits 31,1% (95% CI 25,2–37,6%) der Kinder HSV-1-Antikörper. Die HSV-1-Prävalenzrate stieg in den folgenden Altersgruppen kontinuierlich auf ca. 90% bei den über 40jährigen an (Abb. 1).

Die HSV-2-Seroprävalenz für die Gesamtstichprobe betrug 12,8% (CI 95% 11,9–3,8%), wobei kein Unterschied zwischen Blutspendern und Patienten der relevanten Altersgruppen bestand (Tabelle 3). Im Gesamtkollektiv waren Frauen mit einer Prävalenz von 15,0% (95% CI 13,7–16,4%) signifikant häufiger HSV-2-seropositiv als Männer, von denen 10,5% (95% CI 9,3–11,8%) positive Befunde hatten (altersadjustiertes Odds Ratio 1,57; 95% CI 1,32–1,87). Dies zeigt sich auch in den altersspezifischen Prävalenzraten (Abb. 1).

Wie der Graphik (Abb. 2) zu entnehmen ist, steigen die HSV-2-Prävalenzraten von niedrigen Werten bei Kindern und Jugendlichen nach dem 19. Lebensjahr deutlich an und erreichen bei den ≥70jährigen Frauen 25,4% (95% CI 17,9–34,3%).

10,3% aller Proben waren sowohl HSV-1-als auch HSV-2-positiv (Tabelle 4). Eine isolierte HSV-2-Infektion bestand bei 2,5% des Gesamtkollektivs und bei 2,7% bzw. 2,1% der weiblichen bzw. männlichen Probanden. 25,1% des Gesamtkollektivs hatten weder Antikörper gegen HSV-1 noch gegen HSV-2. Der Prozentsatz HSV-seronegativer Personen in den Altersgruppen der jüngeren, sexuell aktiven Personen (Altersgruppen 20–39 Jahre) betrug ebenfalls ca. 25% (Daten nicht dargestellt).

Diskussion

Die umfassendsten seroepidemiologischen Untersuchungen zur Verbreitung von HSV-2 wurden bislang in den USA durchgeführt. In zwei größeren Studien mit Serumproben, die in Verbindung mit einem landesweiten Gesundheitsüberwachungsprogramm von 1976 bis 1980 und 1988 bis 1994 gesammelt wurden, konnte an einer repräsentativen Stichprobe der Gesamtbevölkerung der USA die HSV-2-Seroprävalenz ermittelt werden [16]. Während die erste Studie eine Durchseuchung von 16,4% ergab, wurde in der zweiten Studie bei Personen über zwölf Jahre eine Seroprävalenz von 21,9% nachgewiesen, was einer relativen Zunahme der Durchseuchung von 30% innerhalb von 13 Jahren entspricht. Der stärkste Anstieg erfolgte in der jungen weißen Bevölkerung.

„Im Vergleich zu US-amerikanischen Seroprävalenzuntersuchungen liegen die HSV-2-Seroprävalenzraten in dieser deutschen Studie deutlich niedriger."

Im Vergleich dazu haben die 18- bis 65jährigen Probanden der vorliegenden Studie mit 15,5% für Patienten und 14,9% für Blutspender deutlich niedrigere Prävalenzraten. Allerdings ist dieses Serumpanel nicht populationsbasiert. Es schließt aber bei der Struktur des Einzugsgebietes des Klinikums Personen unterschiedlicher Altersgruppen, Berufe und sozialer Schichten ein, so

Tabelle 4
Konstellation der typenspezifischen HSV-Antikörper im Gesamtkollektiv

	Gesamtkollektiv (n=5058)	Weiblich (n=2591)	Männlich (n=2467)
HSV-1 positiv, HSV-2 negativ	3141 62,1%	1582 61,1%	1559 62,2%
HSV-1 positiv, HSV-2 positiv	524 10,3%	318 12,3%	206 8,4%
HSV-1 negativ, HSV-2 positiv	124 2,5%	71 2,7%	53 2,1%
HSV-1 negativ, HSV-2 negativ	1269 25,1%	620 23,9%	649 26,3%

daß es einem Querschnitt der Bevölkerung nahekommt. Daß sich die Blutspender bezüglich der HSV-2-Seroprävalenz nicht von den Patienten unterscheiden, deutet darauf hin, daß diese Personengruppe in Deutschland bezüglich der Risikofaktoren für HSV-2-Infektionen keine Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung aufzuweisen scheint. Für Blutspender in Großbritannien werden demgegenüber mit 7,6% wesentlich niedrigere HSV-2-Seroprävalenzen mitgeteilt [17]. Gut korrelieren die eigenen Befunde mit denen dänischer Frauen, von denen 26,2% HSV-2-positiv waren [18] im Vergleich zu 24,5% HSV-2-positiven älteren deutschen Frauen. In einer Auswertung der serologischen Befunde aus der Routinediagnostik von Patienten mit unterschiedlichem Infektionsrisiko aus dem Raum Frankfurt/Main wurde bei gynäkologischen Patientinnen eine HSV-2-Seroprävalenz von 26,3% gefunden [19]. Eine kürzlich publizierte Studie eines Stuttgarter Labors an schwangeren Frauen ergab eine HSV-2-Seroprävalenz von 8,9% [20]. Die höhere HSV-2-Nachweisrate von 15,1% in unserer weiblichen Population im Alter von 20 bis 29 Jahren könnte auf der unterschiedlichen Sensitivität der eingesetzten ELISA-Teste beruhen.

Da die HSV-2-Infektion mit Lebensalter, Geschlecht und Anzahl der Sexualpartner sowie ethnischen Besonderheiten korreliert [5, 21], sind die Nachweisraten im starken Maße von der untersuchten Population abhängig. So wurden beispielsweise HSV-2-Antikörper bei 4% von College-Studenten in den USA [22], bei 21,6% der Personen ohne besonderes Infektionsrisiko eines Klinikums in Frankfurt/Main [19] und bei 65% heterosexueller Männer eines Zentrums für sexuell übertragbare Krankheiten (STD) in Australien (Sydney) [23] nachgewiesen.

Daß Frauen signifikant häufiger mit HSV-2 infiziert sind als Männer, in dieser Studie hatten Frauen ein 1,57fach (95% CI 1,32–1,87) höheres Infektionsrisiko, wird durch andere Untersuchungen bestätigt [16, 19, 24, 25]. Die Ursache könnte eine effizientere Übertragung des HSV-2 vom Mann zur Frau als umgekehrt sein [9]. Da nur eine Minderheit der infizierten Frauen klinische Symptome hat, werden die meisten genitalen HSV-Infektionen nicht erkannt [20, 26, 27] und stellen so ein besonderes Infektionsrisiko in diskordanten Partnerschaften dar. Erwartungsgemäß hoch war in beiden Studienpopulationen die HSV-1-Seroprävalenz mit steil ansteigenden Raten von ca. 30% bei den ein- bis fünfjährigen Kindern bis zu einem Plateauwert von ca. 90% bei den über 40jährigen. Über den genauen zeitlichen Verlauf der Durchseuchung im frühen Kindesalter sind keine Aussagen möglich, da die ursprünglich vorgesehenen 100 Proben pro 2-Jahres-Gruppe nicht verfügbar waren.

Bei den Blutspendern bestand ein geringer, aber noch signifikanter Geschlechtsunterschied in der HSV-1-Seroprävalenz, was sich bei den Patienten nicht nachweisen ließ. Andererseits hatten die Patienten eine etwas höhere HSV-1-Prävalenzrate als die Blutspender. In einer Studie von Siegel et al. [28] wurden geschlechtsspezifische Unterschiede nicht gefunden, so daß ein Selektionseffekt in Betracht zu ziehen ist. HSV-1-Infektionen korrelieren nicht nur mit dem Alter, sondern auch mit ethnischen und sozioökonomischen Bedingungen [21]. Das zeigt sich auch im Vergleich zur weißen Bevölkerung in den USA, die eine niedrigere HSV-1-Seroprävalenz aufweist als die Frauen dieser Studie. So wurden in West-Pennsylvania bei 51,1% der 17- bis 20jährigen Frauen HSV-1-Antikörper nachgewiesen [5], während in der eigenen Studienpopulation 65,8% der Frauen im Alter von 17 bis 19 Jahren HSV-1-seropositiv waren. Diese epidemiologischen Daten sind in bezug auf die genitale HSV-2-Infektion von Bedeutung, da eine gegenseitige Beeinflussung der unterschiedlichen Typen bezüglich des Infektionsverlaufs wahrscheinlich ist.

„Die in Deutschland im Vergleich zur weißen US-amerikanischen Bevölkerung hohe HSV-1-Durchseuchung könnte für die niedrigere HSV-2-Prävalenz mitverantwortlich sein, da HSV-1-infizierte Personen ein geringeres HSV2-Infektionsrisiko haben."

Klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß Personen, die bereits mit HSV-1 infiziert sind, ein geringes Infektionsrisiko für HSV-2 haben und daß darüber hinaus die Krankheit milder verläuft und seltener zu Komplikationen führt [5, 6]. Eine Verschiebung der HSV-1-Infektion in das höhere Lebensalter würde demnach das Risiko für HSV-2-Infektionen erhöhen. Darüber hinaus sind HSV-seronegative Personen mit Beginn der sexuellen Aktivitäten der Gefahr ausgesetzt, daß die Erstinfektion mit dem HSV-1 im Genitaltrakt erfolgt und nicht, wie sonst üblich, im orofazialen Bereich. In der eigenen Studienpopulation waren etwa 25% der Personen im sexuell aktiven Alter noch HSV-seronegativ. Perspektivisch sollte auch dieser epidemiologische Parameter bei späteren Seroprävalenzstudien zur Beobachtung einer möglichen stärkeren Ausbreitung der genitalen HSV-2-Infektionen in unserer Bevölkerung Beachtung finden.

Literatur

1. Schneweis KE (1962) **Serologische Untersuchungen zur Typendifferenzierung des Herpesvirus hominis**. Z Immuno Forsch 124: 24–28
2. Woolley PD, Kudesia G (1990) **Incidence of herpes simplex virus type-1 and type-2 from patients with primary (first-attack) genital herpes in Sheffield**. Int J STD AIDS 1: 184–186
3. Edwards S, White C (1994) **Genital herpes simplex virus type 1 in women.** Genitourin Med 70: 426
4. Reeves WC, Corey L, Adams HG, Vontver LA, Holmes KK (1981) **Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response**. N Engl J Med 305: 315–319
5. Breinig MK, Kingsley LA, Armstrong JA, Freeman DJ, Ho M (1990) **Epidemiology of genital herpes in Pittsburgh: serologic, sexual, and racial correlates of apparent and inapparent herpes simplex infections**. J Infect Dis 162: 299–305
6. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L (1992) **Risk factors for the sexual transmission of genital herpes**. Ann Intern Med 116: 197–202
7. Ashley R (1993) **Laboratory techniques in the diagnosis of herpes simplex infection**. Genitourin Med 69: 174–183
8. Lee FK, Coleman RM, Pereira L, Bailey PD, Tatsuno M, Nahmias AJ (1985) **Detection of herpes simplex virus type 2-specific antibody with glycoprotein G.** J Clin Microbiol 224: 641–644
9. Lee FK, Pereira L, Griffin C, Reid E, Nahmias A (1986) **A novel glycoprotein for detection of herpes simplex virus type 1-specific antibodies**. J Virol Methods 14: 111–118
10. Bergström T, Trybala E (1996) **Antigenic differences between HSV-1 and HSV-2 glycoproteins and their importance for type-specific serology**. Intervirology 39: 176–184
11. Ashley R (1998) **Type-specific antibodies to HSV1- and -2: Review of methodology**. Herpes 5: 33–38
12. Ashley RL, Wu L, Pickering JW, Tu MC, Schnorenberg L (1998) **Premarket evaluation of a commercial glycoprotein G-based enzyme immunoassay for herpes simplex virus type-specific antibodies**. J Clin Microbiol 36: 294–295
13. Laemmli UK (1970) **Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4**. Nature 227: 680–685
14. Towbin H, Staehelin T, Gordon J (1979) **Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications**. Proc Natl Acad Sci USA 76: 4350–4354
15. Sachs L (1992) **Angewandte Statistik**: Anwendung statistischer Methoden. 7. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
16. Flemming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, St Louis ME (1997) **Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994**. N Engl J Med 337: 1105–1111
17. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A (1994) **Antibody to herpes simplex virus type 2 as a serological marker of sexual lifestyle in populations**. Brit Med J 309: 1325–1329
18. Kjaer SK, de Viliers EM, Caglayan H, Svare E, Haugaard BJ, Engholm G, Christensen RB, Moller KA, Poll P, Jensen H et al (1993) **Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark)- a second look**. Br J Cancer 67: 830–837
19. Bahrdt B, Rabenau H, Weber B, Eibner J, Doerr HW (1991) **Prevalence of herpes-simplex-virus type 2 specific antibodies in patients with different risks of infection.** Z Hautkr 67: 56–58
20. Enders G, Risse B, Zauke M, Bolley I, Knotek F (1998) **Seroprevalence study of herpes simplex virus type 2 among pregnant women in Germany using a type-specific enzyme immunoassay**. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17: 870–872
21. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S (1990) **Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world**. Scand J Infect Dis Suppl 69: 19–36
22. Gibson JJ, Hornung CA, Alexander GR, Lee FL, Potts WA, Nahmias AJ (1990) **A cross-sectional study of herpes simplex virus types 1 and 2 in college students: occurrence ad determinations of infection**. J Infect Dis 162: 306–312
23. Bassett I, Donovan B, Bodsworth NJ, Field PR, Ho DW, Jeansson S, Cunningham AL (1994) **Herpes simplex virus type 2 infection of heterosexual men attending a sexual health centre**. Med J Aust 160: 697–700
24. Siegel D, Golden E, Washington AE, Morse SA, Fullilove MT, Catania JA, Marin B, Hulley SB (1992) **Prevalence and correlates of herpes simplex infections. The population-based AIDS in Multiethnic neighborhoods study**. JAMA 268: 1702–1708
25. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS, Lee FK, Brooks CA, Snowden CB (1989) **A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States**. N Engl J Med 321: 7–12
26. Corey L (1994) **The current trend in genital herpes. Progress in prevention**. Sex Transm Dis 21 [2 Suppl]: 38–44
27. van de Laar MJ, Termorshuizen F, Slomka MJ, van Doornum GJ, Ossewaarde JM, Brown DW, Coutinho RA, van den Hoek JA (1998) **Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors**. Int J Epidemiol 27: 127–134
28. Siegel D, Golden E, Washington AE, Morse SA, Fullilove MT, Catania JA, Marin B, Hulley SB (1992) **Prevalence and correlates of herpes simplex infections. The population-based AIDS in multiethnic Neighborhoods Study**. JAMA 268: 1702–1708

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 783–788 © Springer-Verlag 1999

I. Ehrhard · H.-G. Sonntag
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken, Hygiene-Institut der Universität Heidelberg

Nationales Referenzzentrum für Meningokokken – Jahresbericht 1998

Im Berichtsjahr 1998 wurden entsprechend den Zahlen des Robert Koch-Instituts 729 Fälle von Meningokokken-Meningitis gemeldet, was einer Inzidenz von 0,89 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner entspricht. Gegenüber dem Vorjahr (814 Meldungen) war somit ein Rückgang der gemeldeten Meningokokkenerkrankungen um insgesamt etwa 10% zu verzeichnen.

Anzahl und Herkunft der Einsendungen

Im Jahre 1998 erhielt das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) 848 Einsendungen. Diese umfaßten 784 Bakterien-Stämme, 42 Materialien für die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), sechs Seren zur Meningokokken-Antikörper-Bestimmung sowie 16 Rachenabstriche (v.a. aus Umgebungsuntersuchungen). Die Zahl der eingesandten *Neisseria-meningitidis*-Stämme betrug 761. Gegenüber dem Vorjahr (764 Einsendungen, davon 739 Meningokokkenisolate) ergab sich somit bei niedrigeren Meldezahlen eine Steigerung der Gesamteinsendungszahlen bzw. der übersandten Meningokokkenstämme um 11% bzw. 3%. Die Zahl der beim Eingang nicht mehr subkultivierbaren *N. meningitidis*-Stämme lag bei 9,1%. Die 678 rekultivierbaren *N. meningitidis*-Stämme aus verschiedenen Patienten/Keimträgern wurden von 162 (1997: 124) verschiedenen mikrobiologischen Laboratorien Deutschlands isoliert, deren Standorte mittlerweile das Bundesgebiet annähernd gleichmäßig abdecken. Gegenüber 1996 ergab sich somit eine Verdoppelung der Einsenderlaboratorien.

Neben den *N. meningitidis*-Stämmen und elf Isolaten anderer *Neisseria* species (vier *N. gonorrhoeae*, zwei *N. mucosa*, ein *N. cinerea*, ein *N. sicca*, ein *N. perflava*, ein *N. subflava*, ein *Neisseria* sp.) gingen dem NRZM noch zwölf weitere Stämme gramnegativer Keime (vier *Moraxella* sp., drei gramnegative Stäbchen nicht identifizierbar, ein *Acinetobacter lwoffii*, ein *Haemophilus influenzae*, ein *Moraxella osloensis*, ein *Pasteurella multocida*, ein *Pseudomonas pickettii*) zur Identifizierung zu. Im Berichtsjahr wurden an andere Institutionen in Deutschland und Europa 57 Meningokokken- und drei Gonokokkenisolate abgegeben. 368 der 678 rekultivierbaren Meningokokkenstämme wurden bei invasiven Erkrankungen (Meningitis, Sepsis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS)) isoliert (in den Abbildungen als Liquor-, Blutisolate bezeichnet). 310 Isolate stammten von asymptomatischen Keimträgern und aus nichtsystemischen Infektionen (z.B. Sinusitis, Konjunktivitis usw.; in den Abbildungen pauschal als Isolate von Keimträgern bezeichnet). Bei drei der Stämme, die den Keimträgerisolaten zugerechnet wurden, ist die genaue Herkunft nicht bekannt. Unter der Annahme, daß es sich bei den gemeldeten Fällen nicht nur um Meningitis-, sondern auch Sepsiserkrankungen handelt, kann für 1998 von einer Übersendungsrate an das NRZM von etwa 56% (1997: 53%) aller systemischen Meningokokkenisolate ausgegangen werden.

Die Verteilung der gemeldeten Fälle von Meningokokken-Meningitis auf die vier Quartale zeigt Tabelle 1. Der Erkrankungsgipfel lag auch 1998 erwartungsgemäß im 1. Quartal, mit den höchsten Meldezahlen im März. Dies spiegelte sich auch in der Zahl der Einsendungen invasiver Isolate wider. Die Materialien, aus denen die dem NRZM 1998 zugegangenen Meningokokkenstämme angezüchtet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Serogruppen

Aufgrund der Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide können zwölf Serogruppen unterschieden werden (A, B, C="klassische" Serogruppen; X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L). Auch 1998 bestätigte sich die seit Jahren gemachte Erfah-

Dr. med. I. Ehrhard
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken,
Hygiene-Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 324, D- 69120 Heidelberg

Tabelle 1
Gemeldete Fälle an Meningokokken-Meningitis 1998 nach Quartalen

Quartal	Zahl der Fälle
I	229
II	178
III	127
IV	195
1998	**729**

rung, daß etwa 95% der Isolate Deutschlands aus Liquores und/oder Blutkulturen den beiden Serogruppen B (77,2%, 284 Isolate) und C (18,8%, 69 Isolate) angehören (Abb. 1, Tabelle 2). Für Gesamtdeutschland zeigte sich somit gegenüber dem Vorjahr ein Rückgang des Serogruppe-C-Anteils um ca. 6% (1997: 24,7%), der Gruppe-B-Anteil nahm dagegen um etwa 7% zu (1997: 70,4%). Im Zeitraum 1990–1998 waren durchschnittlich 74,1% der Erkrankungen durch Gruppe B und 21,3% durch Gruppe C bedingt. Im Berichtszeitraum waren sieben (1,9%) der Liquor- und Blutisolate der Serogruppe Y und vier (1,1%) der Serogruppe W135 zuzuordnen. Das Rachen- und das Nasenisolat zweier Patienten (0,5%) waren nicht serogruppierbar (ng). Zur Serogruppe A, die derzeit für die Epidemien im Meningitisgürtel Afrikas verantwortlich ist, gehörten ebenfalls lediglich zwei Stämme (0,5% (in Abb. 1 nicht sichtbar, da aufgrund der dreidimensionalen Darstellung verdeckt)). Die 66 Fälle von Waterhouse-Friderichsen-Syndrom waren 49mal durch Stämme der Serogruppe B, 14mal durch Serogruppe C, zweimal durch Serogruppe A und einmal durch Serogruppe W135 bedingt (Abb. 1).

Über die Hälfte (59%) aller Isolate von Keimträgern und nichtsystemischen Infektionen gehörten dagegen den „nicht klassischen" Serogruppen (23,5%) an oder waren entweder poly- (poly, 14,5%) oder autoagglutinabel (auto, 2,3%) oder nicht serogruppierbar (ng, 18,4%, Abb. 1, Tabelle 2).

Bundesländer mit überdurchschnittlichem Serogruppe-C-Anteil waren 1998 Bayern (40,9%), Baden-Württemberg (28,6%), Hessen (25,0%), das Saarland (23,1%) und Rheinland-Pfalz (20,0%). In den neuen Bundesländern traten dagegen – wie auch schon während der vergangenen Jahre – überdurchschnittlich häufig Gruppe-B-Erkrankungen auf (Abb. 2).

Serotypen/Serosubtypen

Die äußeren Membranproteine (OMPs) der Klassen 2 und 3 (Porin B) bestimmen die Serotypspezifität von *N. meningitidis*, diejenigen der Klasse 1 (Porin A) die Serosubtypspezifität. Mittels monoklonaler Antikörper (National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, England) sind derzeit acht verschiedene Serotypen (1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 21, 22) und 14 verschiedene Subtypen (P1.1, P1.2, P1.3, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, P1.9, P1.10, P1.12, P1.13, P1.14, P1.15, P1.16) nachweisbar. Die Antigenformel eines Meningokokkenstammes setzt sich aus

Tabelle 2
Materialien, aus denen die N. meningitidis-Stämme 1998 isoliert wurden und ihre Serogruppenverteilung

	Serogruppe												
Material	**A**	**B**	**C**	**Y**	**29E**	**W135**	**X**	**Z**	**Z/29E**	**poly[1]**	**ng[2]**	**auto[3]**	**Gesamt**
Liquor	2	215	39	1	–	1	–	–	–	–	–	–	258
Blutkultur	1	96	34	5	–	3	–	–	–	–	–	–	139
Rachenabstrich	–	68	4	17	7	5	4	4	9	25	34	4	181
Sputum	–	20	1	2	3	1	–	2	2	11	8	2	52
Trachealsekret[4]	–	25	2	4	1	1	–	1	1	7	11	1	54
Nasenabstrich	–	6	–	1	2	–	–	–	–	1	4	–	14
Bronchiallavage	–	5	–	2	1	–	–	–	–	1	1	–	10
Konjunktivalabstrich	–	2	–	1	–	–	–	–	1	1	1	–	6
Kniepunktat	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Magensekret	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Tonsillenabstrich	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Urethralabstrich	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Nicht bezeichnet	–	2	2	2	–		–	–	–	–	–	–	6
Gesamt	3	442	82	35	14	11	4	7	14	46	59	7	724[5]

[1] *polyagglutinabel*
[2] *nicht serogruppierbar*
[3] *autoagglutinabel*
[4] *Trachealsekret/Bronchialsekret*
[5] *Gesamtzahl >678, da ein Teil der Stämme aus mehreren Materialien isoliert wurde*

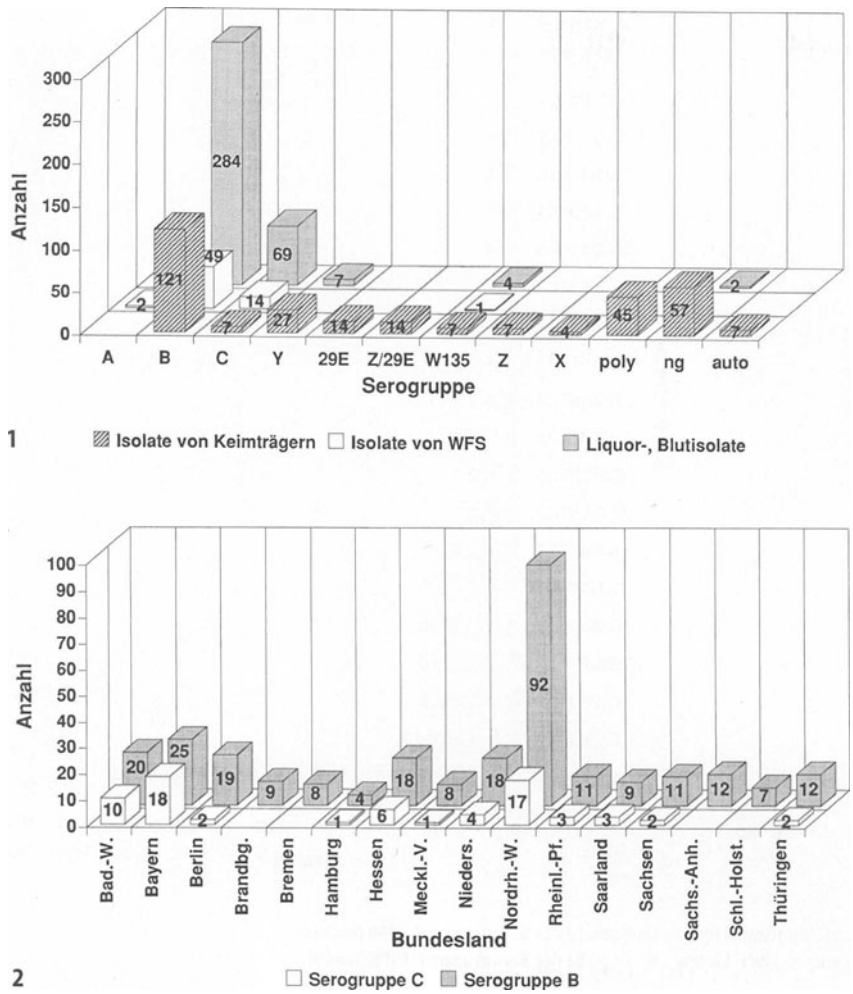


Abb. 1 ▲ **Verteilung aller *N. meningitidis* Liquor-, Blutisolate, der Isolate von Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS) und von Keimträgern auf die einzelnen Serogruppen 1998 (Isolate von Keimträgern: *n*=310, Isolate von WFS: *n*=66, Liquor-, Blutisolate: *n*=368)**
Abb. 2 ▲ **Verteilung der N. meningitidis Liquor-, Blutisolate auf die Serogruppen B und C in den Bundesländern 1998 (Serogruppe C: *n*=69, Serogruppe B: *n*=283)**

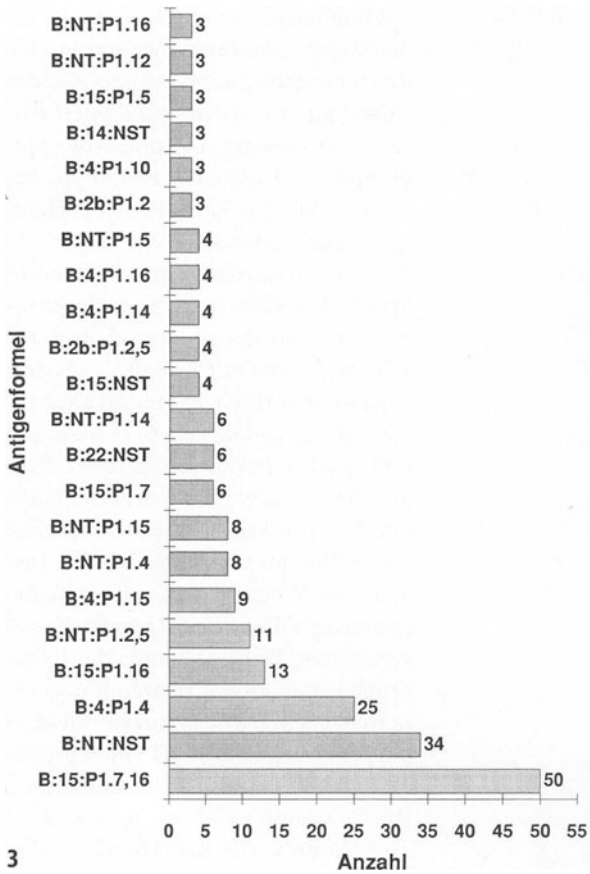
Serogruppe:Serotyp:Serosubtyp (z.B. B:15:P1.16; B:15:P1.7,16) zusammen.

Die systemischen Isolate des Jahres 1998 waren 104 verschiedenen Antigenformeln zuzuordnen. Hierbei gehörten 49 der 104 Antigenformeln zu Einzelisolaten. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Serotypen/Serosubtypen der Liquor- und Blutstämme der Serogruppen B und C. Wie bereits während der drei letzten Jahre so war auch im Berichtsjahr der am häufigsten vorkommende Phänotyp B:15:P1.7,16 (Abb. 3). So zeigten 13,6% (50 Isolate) sämtlicher invasiven und 17,6% aller invasiven Serogruppe-B-Stämme diese Antigenformel. Die Wohnorte der Patienten mit B:15:P1.7,16-Isolaten sowie deren Erkrankungsmonate werden aus der Abbildung 5 ersichtlich. Bei Berücksichtigung von B:15-Isolaten nicht nur des Serosubtyps P1.7,16; sondern auch von P1.16; P1.7 und NST (insgesamt 73 Stämme) ergibt sich ein Anteil dieser B:15-Stämme von 19,8% an allen invasiven und von 25,7% an allen Gruppe-B-Stämmen.

Unter den typisierbaren Gruppe-B-Isolaten fand sich 1998 der Phänotyp B:4:P1.4 erneut am zweithäufigsten (8,8%, 25 Stämme, Abb. 3). Während die Wohnorte der Patienten mit B:15:P1.7,16-Erkrankungen im Berichtsjahr wiederum relativ homogen über das Bundesgebiet verteilt waren, ist bei den B:4:P1.4-Stämmen weiterhin eine Konzentrierung auf die Bundesländer Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen festzustellen. In Gesamteuropa prädominieren Isolate des Phänotyps B:4 seit 1997, bis 1996 herrschten hier ebenfalls B:15:P1.7,16-Isolate vor.

Die invasiven Stämme der Serogruppe C gehörten auch 1998 vorwiegend den Serotypen 2a und 2b, Serosubtyp P1.2 und P1.5, an (Abb. 4). So war der zweithäufigste Phänotyp aller systemischen Isolate (6,2%, 23 Stämme) und gleichzeitig der häufigste der Serogruppe-C-Stämme Deutschlands (33,3%) C:2a:P1.2,5 (Abb. 4, 6). Isolate dieses Phänotyps haben auch den Ausbruch in Niederbayern mit sechs Erkrankungsfällen zur Karnevalszeit 1998 verursacht. Die Isolate aus dem Ausbruch waren klonal verwandt und gehörten laut Multilocus-Enzym-Elektrophorese (MLEE) zum ET (Elektrophoretischer Typ)-15 des ET-37-Komplexes. Dieser Klon ist u.a. seit 1993 auch in Tschechien verbreitet. Ebenso wie in Deutschland prädominieren in den anderen europäischen Ländern bei den C-Erkrankungen Stämme des Phänotyps C:2a, die in der Regel ebenfalls zum ET-37-Komplex gehören – mit Ausnahme von Spanien, wo C:2b-Stämme vorherrschen.

Bei den 66 Isolaten von Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom war ebenfalls eine große Vielfalt ihrer äußeren Membranproteine zu beobachten. Sie ließen sich 32 verschiedenen Antigenformeln zuordnen, wobei deren Häufigkeitsverteilung etwa derjenigen aller Liquor- und Blutisolate entsprach. Tabelle 3 zeigt, daß in neun Bundesländern B:15-Isolate unter den invasiven *N. meningitidis*-Stämmen prädominierten. In Bayern herrschten C:2a:P1.2,5-Stämme vor. Auch in Baden-Württemberg gehörten C:2a-Isolate mit zu den häufigsten Erregern. Eine Prädominanz der B:4:P1.4-Isolate fand sich in Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen sowie dem Saarland. Im Saarland trat darüberhinaus bei Serogruppe C-Erkrankungen weiterhin bevorzugt der Phänotyp 2b auf.



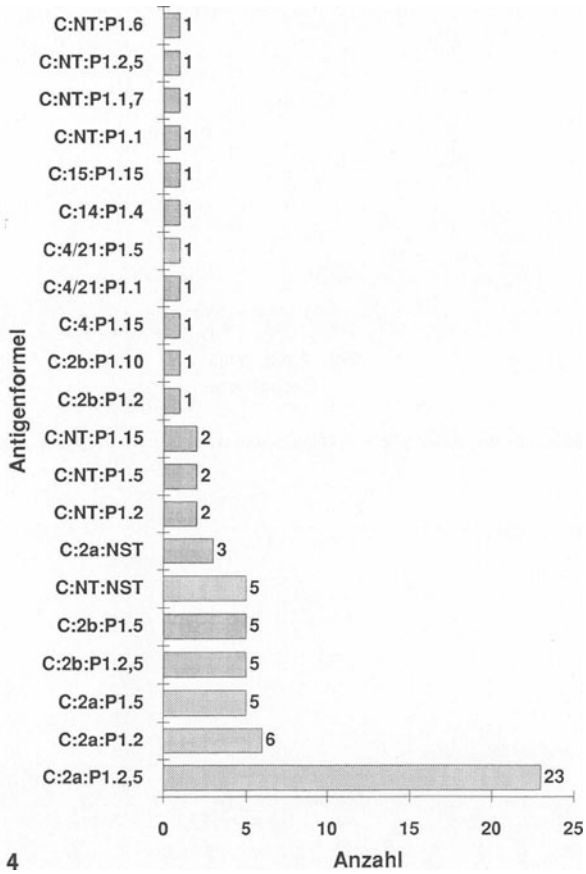


Abb. 3 ▲ **Verteilung der Serotypen/Serosubtypen der N. meningitidis Liquor-, Blutisolate der Serogruppe B 1998 (*n*=214)**
Abb. 4 ▲ **Verteilung der Serotypen/Serosubtypen der N. meningitidis Liquor-, Blutisolate der Serogruppe C 1998 (*n*=69)**

Altersabhängigkeit

Auch 1998 zeigte sich die typische Altersverteilung der Meningokokkenerkrankungen (Abb. 7) mit ihren zwei Morbiditätsgipfeln. Die meisten Fälle traten erwartungsgemäß im Klein- und Vorschulkindesalter auf. Im Berichtsjahr stammten 41,0% der übersandten invasiven Isolate aus der Altersgruppe bis zu fünf Jahren, wobei 39,1% dieser Stämme bei Säuglingen isoliert wurden. Dies verdeutlicht das im ersten Lebensjahr erhöhte Erkrankungsrisiko. Der zweite Morbiditätsgipfel, dem im Berichtsjahr 20,7% der systemischen Isolate zuzuordnen waren, findet sich bei den 15–19jährigen. Die Altersverteilung der Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom geht derjenigen sämtlicher Liquor- und Blutisolate parallel (Abb. 7). Hinsichtlich des Auftretens von Serogruppe-B- und C-Erkrankungen in den verschiedenen Altersstufen wurde wiederum deutlich, daß im ersten Lebensjahr der Anteil der B-Stämme (88,1% aller Erkrankungsfälle in dieser Altersstufe) größer als in anderen Altersgruppen ist. Im Teenageralter waren dagegen – wie bereits während der vergangenen Jahre – vermehrt Serogruppe-C-Isolate als Erreger zu finden (23,8% aller Erkrankungsfälle in dieser Altersstufe).

Geschlechtsverteilung

Im Berichtsjahr fand sich insgesamt gesehen eine relativ gleichmäßige Verteilung der übersandten systemischen Isolate auf die beiden Geschlechter. In der Altersgruppe der Ein- bis Vierjährigen war allerdings häufiger das männliche und bei den über 45jährigen das weibliche Geschlecht betroffen. Es muß hier allerdings darauf hingewiesen werden, daß es sich um absolute Erkrankungszahlen handelt, die die Altersstruktur der Bevölkerung nicht berücksichtigen.

Klinik

161 (43,8%) der übersandten 368 Isolate aus systemischen Infektionen wurden aus Patienten isoliert, die das klinische Bild einer Meningitis zeigten. Bei 68 der Patienten (18,5%) trat eine Sepsis auf und 73 (19,8%) der Erkrankten entwickelten sowohl eine Meningitis als auch eine Sepsis. Bei 17,9% (66) der invasiven *N. meningitidis*-Stämme wurde die Symptomatik nicht genauer bezüglich Meningitis/Sepsis unterschieden.

Unter den Sepsisfällen waren 66 Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Somit verliefen ca. 17,9% aller systemischen Meningokokkenin-

fektionen unter dem Bild einer perakuten Sepsis.

Letalität

1997 betrug die Letalität bei Meningokokkenerkrankungen 9,1% (74 Sterbefälle). Für das Berichtsjahr liegen die Zahlen der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes noch nicht vor. Bei den Erkrankungen mit letalem Ausgang prädominierten dieselben Phänotypen (B:15- und C:2a-Stämme), die auch bei der Gesamtzahl aller invasiven Isolate vorherrschten.

Resistenzsituation

Die Ergebnisse der Prüfung des Resistenzverhaltens von systemischen Meningokokken- und von Keimträgerisolaten 1998 auf GC-Agar (GC Agar Base mit 1% Hämoglobin und 1% IsovitaleX) sind in der Abb. 8 dargestellt. Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde der E-Test eingesetzt. Bezüglich der Wirksamkeit von Penicillin G ergaben sich gegenüber dem Vorjahr keine signifikanten Änderungen. Dies trifft sowohl für den Anteil nur moderat Penicillin-G-empfindlicher *N. meningitidis*-Stämme als auch für die MHK_{50} (niedrigste Antibiotikakonzentration, bei der die Vermehrung von mindestens 50% der Stämme gehemmt wird) und MHK_{90} (niedrigste Antibiotikakonzentration, bei der die Vermehrung von mindestens 90% der Stämme gehemmt wird) zu. Unter Zugrundelegung der DIN-Grenzwerte für Benzylpenicillin (sensibel: MHK ≤0,125 µg/ml; intermediär: MHK 0,25 µg/ml–1 µg/ml; resistent: MHK ≥2 µg/ml) waren im Berichtsjahr 3,5% der invasiven und 3,2% der Keimträgerisolate (bzw. 3,4% aller übersandten *N. meningitidis*-Stämme, 1997: 4,0%) nur mäßig Penicillin-G-sensibel. Die MHK_{50} lag für alle Isolate bei ≤0,094 µg/ml und die MHK_{90} bei ≤0,125 µg/ml. Gegenüber Penicillin-G-resistente Meningokokkenstämme waren dem NRZM im Berichtsjahr nicht zugegangen.

Die gute In-vitro-Empfindlichkeit der *N. meningitidis*-Stämme gegenüber Cefotaxim (sensibel: MHK ≤2 µg/ml; resistent: MHK ≥16 µg/ml) und Ciprofloxacin (sensibel: MHK ≤1 µg/ml; resistent: MHK ≥4 µg/ml) drückt sich in den jeweils sehr niedrigen MHK_{50}- und MHK_{90}-Werten aus. So betrug die MHK_{50} der systemischen Isolate für Cefotaxim wie im Vorjahr ≤0,008 µg/ml und die MHK_{90} ≤0,016 µg/ml. Für Ciprofloxacin fand sich bei den invasiven Stämmen eine MHK_{50} von ≤0,006 µg/ml (1997: MHK_{50} ≤0,008 µg/ml) und eine MHK_{90} von ≤0,008 µg/ml (1997: MHK_{90} ≤0,012 µg/ml).

Im Berichtsjahr erwiesen sich drei Keimträgerisolate als Rifampicin-resi-

5

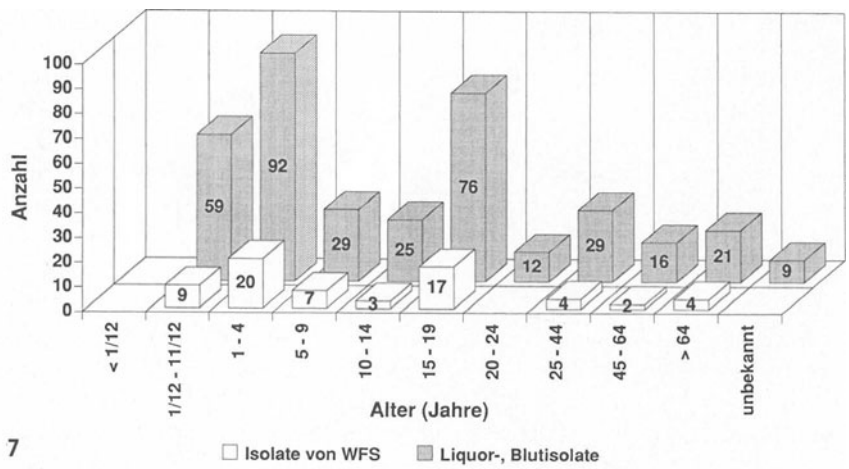
6

Abb. 5 ▲ **Wohnorte und Erkrankungsmonate der Patienten mit B:15:P1.7,16-Stämmen 1998. Bei Nichtangabe des Wohnortes des Patienten wurde der Standort des einsendenden Laboratoriums eingesetzt. Jede Ziffer bzw. jeder Buchstabe markiert einen Erkrankungsfall. Hierbei stehen die Ziffern 1 bis 9 für die jeweiligen Erkrankungsmonate Januar bis September und die Buchstaben E, F und G entsprechend für die Monate Oktober, November und Dezember**

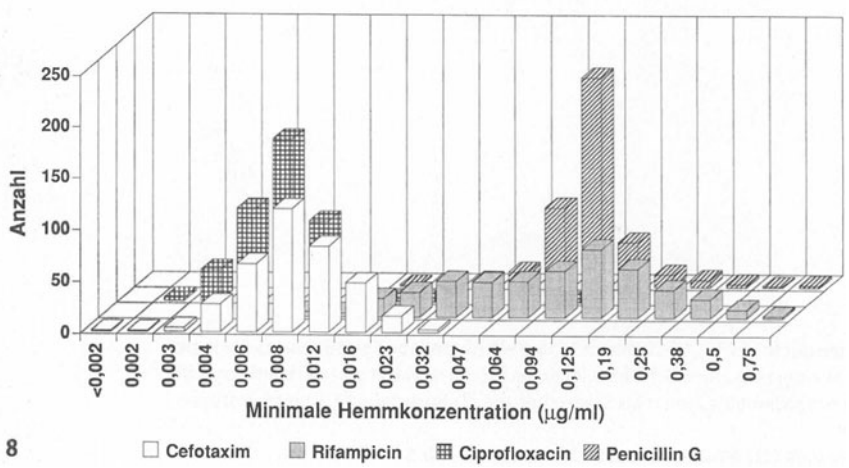
Abb. 6 ▲ **Wohnorte und Erkrankungsmonate der Patienten mit C:2a:P1.2,5-Stämmen 1998/sonst wie Abb. 5**

Tabelle 3
Vorherrschende Phänotypen der invasiven N. meningitidis-Isolate in den Bundesländern 1998

Bundesland	Gesamtzahl der übersandten Isolate	Häufigster Phänotyp	Anzahl der Isolate dieses Phänotyps
Baden-Württemberg	35	B:15:P1.7,16	3
		C:2a:P1.2,5	3
		C:2a:P1.2	3
Bayern	44	C:2a:P1.2,5	9
Berlin	21	B:15:P1.7,16	4
Brandenburg	9	B:15:P1.7,16	2
		B:15:NST	2
		B:NT:P1.14	2
Bremen	8	B:4:P1.4	3
Hamburg	6	–	–
Hessen	24	B:15:P1.7,16	3
Meckl.-Vorpommern	9	B:15:P1.16	4
Niedersachsen	23	B:4:P1.4	4
Nordrhein-Westfalen	113	B:4:P1.4	11
Rheinland-Pfalz	15	B:15:P1.7,16	3
Saarland	13	B:4:P1.4	2
		C:2b:P1.2,5	2
Sachsen	13	B:15:P1.7,16	4
Sachsen-Anhalt	12	B:15:P1.7,16	6
Schleswig-Holstein	8	B:NT:P1.15	2
		B:NT:NST	
Thüringen	14	B:15:P1.7,16	4



7



8

stent (sensibel: MHK ≤1 µg/ml; resistent: MHK ≥4 µg/ml). Bei den invasiven Stämmen blieb gegenüber dem Vorjahr die MHK_{50} von Rifampicin konstant (≤0,094 µg/ml). Bei der MHK_{90} kam es dagegen zu einem Anstieg von ≤0,19 µg/ml auf ≤0,25 µg/ml.

Danksagung. Das NRZM dankt allen mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien für die Übersendung von *N. meningitidis*-Stämmen und die gute Zusammenarbeit.

Abb. 7 ◀ **Verteilung aller N. meningitidis Liquor-, Blutisolate und der Isolate von Patienten mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS) auf die verschiedenen Altersstufen 1998**
Abb. 8 ◀ **Empfindlichkeit der N. meningitidis Liquor-, Blutisolate (*n*=368) gegenüber Penicillin G, Cefotaxim, Ciprofloxacin und Rifampicin 1998**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 789–801 © Springer-Verlag 1999

M. Exner [1] · Th. Kistemann [1] · G. Unger [2] · M. Hansis [3] · A. Nassauer [4]
[1] Hygiene-Institut der Universität Bonn · [2] Umweltbundesamt, Bad Elster · [3] Klinik und Poliklinik, Unfallchirurgie der Universität Bonn · [4] Robert Koch-Institut, Berlin

Zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien in der Krankenhaushygiene

Zur Arbeit der Krankenhaushygiene-Kommission am Robert Koch-Institut

Und so lassen sie mich denn diesen Vortrag schließen mit dem Wunsch, daß sich die Kräfte der Nationen auf diesem Arbeitsfelde... messen mögen und daß in diesem Kampfe zum Wohle der gesamten Menschheit eine Nation die andere in ihren Erfolgen immer wieder überflügeln möge.

(Robert Koch, X. Internationaler Medizinischer Kongress, Berlin 1890)

Im September 1997 wurde die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (RKI) neu konstituiert, nachdem vor Berufung der Mitglieder u.a. eine Anhörung der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erfolgt war. Entsprechend der Geschäftsordnung der Kommission erarbeitet sie diese Vorschläge zur Krankenhaushygiene und Infektionsprävention in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Nach der konstituierenden Sitzung hat sich die Kommission einen Arbeitsplan gegeben, Arbeitsgruppen gebildet, die methodischen Grundlagen für die Überarbeitung und Bearbeitung von Empfehlungen festgelegt und die Überarbeitung der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention aufgenommen. Im folgenden sollen nach der Erläuterung wichtiger Begriffe die derzeitige Situation analysiert, die bisherige Arbeit der Krankenhaushygiene-Kommission rekapituliert sowie ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gegeben werden.

Begriffe und Inhalte

Während der Begriff Krankenhausinfektion in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention definiert ist [1], wird für den Begriff Krankenhaushygiene keine Definition gegeben. Unter Krankenhausinfektion (nosokomiale Infektion) wird jede durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektion verstanden, die im kausalen Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt steht, unabhängig davon, ob Krankheitssymptome bestehen oder nicht. Eine epidemische Krankenhausinfektion (Ausbruch) liegt dann vor, wenn Infektionen mit einheitlichem Erregertyp, mit zeitlichem, örtlichem und kausalem Zusammenhang zu einem Krankenhausaufenthalt nicht nur vereinzelt auftreten. Im Entwurf für ein Infektionsschutzgesetz (Stand: März 1999) sind beide Termini im Sinne einer Legaldefinition jetzt so beschrieben:

Nosokomiale Infektion • Eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen „als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihren Toxinen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme

Prof. Dr. med. M. Exner
Hygieneinstitut der Universität Bonn,
Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn

steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand"(§ 2 Nr. 8).

„Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nicht namentlich zu melden(§ 6 Abs. 3)."

Krankenhaushygiene • Hierfür wird von uns folgende Definition vorgeschlagen:

„Unter Krankenhaushygiene soll die Wissenschaft und Lehre von der Verhütung, Erkennung und Kontrolle von Gesundheitsrisiken, insbesondere von Infektionen, für Patienten und medizinisches Personal, im Krankenhaus und sonstigen medizinischen Einrichtungen verstanden werden, wobei systematische Risikoanalyse und Entwicklung von Präventions- und Kontrollstrategien wesentliche Arbeitsfelder sind.

Die Krankenhaushygiene erarbeitet Kriterien, wie Krankenhäuser und andere Einrichtungen des Gesunheitswesens geplant, gebaut, mit den Mitarbeitern in effizienter Weise organisiert, betrieben und unterhalten werden können, um sicherzustellen, daß

- keine Gesundheitsschäden, insbesondere Infektionen, auftreten (*Prävention*);
- aufgetretene Gesundheitsschäden und Infektionen so zeitnah wie möglich erkannt werden (*Surveillance*);
- diese so rasch wie möglich unter *Kontrolle* gebracht werden, so daß ihre Weiterverbreitung verhindert wird."

Die Ziele, Aufgaben und Strukturen der Krankenhaushygiene [2] faßt Übersicht 1 zusammen. Die Krankenhaushygiene umfaßt Maßnahmen zum Gesundheitsschutz und zur Gesundheitsförderung.

Gesundheitsschutz • Hierunter werden alle Maßnahmen verstanden, die durch das Verhalten des einzelnen nicht oder bedingt zu beeinflußen sind und daher von einem Gemeinwesen ergriffen bzw. sichergestellt werden müssen, um die Gesundheit der Allgemeinheit bzw. des einzelnen zu schützen. Patienten sind darauf angewiesen, daß die notwendigen hygienischen Voraussetzungen zur Infektionsprävention im Krankenhaus, in medizinischen Bereichen und Gemeinschaftseinrichtungen (Pflegeheim) ergriffen bzw. sichergestellt werden, da sie diese nicht bzw. nur marginal beeinflussen können.

Gesundheitsförderung • Unter diesen Punkt werden alle Maßnahmen verstanden, die den einzelnen durch Ausbildung und Aufklärung zu Schutz und Förderung seiner Gesundheit und zu einem gesundheitsgerechten Verhalten sich selbst und anderen gegenüber befähigen und motivieren. Das medizinische Personal hat hier in besonderer Weise eine hohe Verantwortung, durch entprechende Verhaltensweisen die eigene Gesundheit sowie die von Patienten und Mitarbeitern zu schützen und zu fördern. Durch Ausbildung, Schulung und Bereitstellung geeigneter baulicher und funktionaler Voraussetzungen müssen derartige gesundheitsfördernde Verhaltensweisen allerdings systematisch unterstützt werden.

Verhütung nosokomialer Infektionen

Rückblick und aktuelle Konzepte

Der Vergleich der heutigen Situation in der Krankenhaushygiene mit der vor 125 Jahren macht deutlich, welche Fortschritte und Erfolge auf diesem Gebiet erzielt wurden. Eine aufschlußreiche Situationsbeschreibung der damaligen Zeit wurde von N. von Nußbaum gegeben. Er führte aus, daß in seiner Klinik Vierfünftel aller Verwundeten oder Operierten von Nosokomialbrand befallen wurden und bei Spitalbrandkranken eine Verlängerung der Aufenthaltszeit um 70 bis 250 Tage resultierte [3]. Insbesondere nosokomiale Infektionen bestimmten somit maßgeblich die Dauer der Krankenhausbehandlung sowie die Letalität nach Operationen. Hieraus resultierte u.a. der Bedarf, ausgedehnte Krankenhausbauten zu errichten.

„Wenn Sie bedenken, daß jeder Kranke unseres Hauses täglich über einen Gulden kostet, so verzehren die Fälle von Nosokomialbrand jedes Jahr viele Tausende, denn unsere Bögen weisen bei Spitalbrand Kranken 70 bis 80, 120 bis 250 Tage Aufenthaltszeit mehr nach als bei den gleichen Krankheiten ohne Nosokomialbrand.

Vierfünftel aller Verwundeten oder Operierten wurden im letzten Jahr von Nosokomialbrand befallen, so daß ich fest überzeugt bin, daß der Nosokomialbrand täglich 10 bis 20 Taler verschlingt, während der Listersche Verband vielleicht 3 Taler mehr beträgt als der gewöhnliche Verband.

Ferner kommen die Kranken bei Nosokomialbrand so sehr herab, daß man monatelang Wein, Eier, China etc. geben muß, was bei günstigem Verlauf überflüssig ist. Ich bin also fest davon überzeugt, daß in ökonomischer Beziehung Gewinn erzielt wird.

Die kleinen Stich- und Quetschwunden irgendeines Raufhandels, welche in guter Luft kaum 10 bis 20 Tage arbeitsunfähig gemacht hätten, werden durch Pyämie oder Nosokomialbrand tödlich oder machen 60 bis 70 Tage schwerkrank.

Wenn nun ein armer Dienstbote mit einer kleinen Wunde in das Spital kommt, mit einer Wunde, die bei guten Spitalverhältnissen in 14 Tagen geheilt wäre, so wird er vom Nosokomialbrand ergriffen, kommt an den Rand des Grabes, liegt unter vielen Schmerzen vielleicht 100 bis 150 Tage schwerkrank, muß chloroformiert werden, mit dem Glüheisen gebrannt werden, und wenn er endlich ganz abgemagert und noch lange arbeitsunfähig das Spital verläßt, so soll er für jeden Tag, der über 90 Tage hinausgeht, noch ein Fl. 6 kr. aus seinen Ersparnissen bezahlen oder die Hilfe seiner Gemeinde beanspruchen, während er die lange arge Krankheit doch nur dem Spitalgifte verdankt."

N. von Nußbaum [3]

Übersicht 1
Aufgaben, Ziel und Strukturen der Krankenhaushygiene

Verhütung (Prävention)		Infektion (und andere Gesundheitsschäden)	Kontrolle	
Struktur- und Prozeßqualität	**Qualitätssicherung und Auditierung bzw. Inspektion**	**Infektion** →	**Erkennung Surveillance**	**Maßnahmen zur Verhinderung der Weiterverbreitung**
• personelle Infrastruktur und Verantwortlichkeiten • Aus- u. Weiterbildung • betrieblich-organisatorische Voraussetzungen • Anforderungen an Reinigung, Desinfektion, Sterilisation • baulich-funktionelle Voraussetzungen allg. Voraussetzungen an bauliche Gestaltung und Medien • Anforderungen der Hygiene in spezifischen Bereichen - mit direkter Patientenversorgung - diagnostische Einricht. - Einricht. zur Ver- u. Entsorgung	• krankenhaushygienische Auditierung - betrieblich-organisatorisch - baulich-funktionell - Geräte u. Systemtechnik • hygienische Untersuchung • amtsärztliche Inspektionen im Rahmen der Krankenhausaufsicht	Inkubation → (klinische) Manifestation → Diagnostik → Ergebnismittelung → Analyse → Ermittlung von Ursachen → Dokumentation → Sicherung für die Zukunft	• klinikinterne allgemeine Surveillance nosokomialer Infektionen • gezielte Surveillance ausgewählter Infektionen • Erfassung Antibiotika-resistenter Mikroorganismen • Meldesysteme an die zuständige Gesundheitsbehörde	• Isolierung und Isolierungsarten • spezielle Schutzmaßnahmen bei bestimmten Infektionskrankheiten • Untersuchung von Ausbrüchen • Falldefinitionen • epidemiologische Assoziation • Quellensuche • akute Kontrollmaßnahmen • Nutzung der Daten zur zukünftigen Prävention

Die eindrucksvollen Erfolge durch Einführung der Händedesinfektion (Semmelweis), der Antisepsis (Lister) und der allgemeinen Sauberkeit (Nightingale) haben nicht nur die Effizienz dieser Verfahren bestätigt, sondern auch erhebliche medizinische und gesundheitsökonomische Konsequenzen gehabt. Sie waren neben der Einführung der Anästhesie die entscheidende Voraussetzung zur Etablierung der modernen Chirurgie.

Durch Verbesserung von Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen wurde eine drastische Verminderung derartiger Infektionsrisiken erreicht und ein erheblicher Beitrag zur Verkürzung der durchschnittlichen Verweildauer geleistet, welche im Jahre 1994 in Deutschland 11,5 Tage betrug [4].

Nach Weinstein [5] ist jedoch in den letzten 25 Jahren in den USA die Rate nosokomialer Infektionen bemerkenswert stabil geblieben und kein weiterer Rückgang der nosokomialen Infektionsraten erreicht worden: durchschnittlich treten 5 bis 6 nosokomiale Infektionen pro 100 Neuaufnahmen auf. Da sich jedoch die durchschnittliche Krankenhausverweildauer in den letzten 20 Jahren erheblich verkürzt hat, ist die Rate an nosokomialen Infektionen/1.000 Patiententage in diesem Zeitraum tatsächlich um 36% gestiegen. Während 1975 7,2 nosokomiale Infektionen/1.000 Patiententage auftraten, betrug 1995 die entsprechende Rate 9,8 (Tabelle 1). Diese Krankenhausinfektionen verursachten 1995 in den USA Kosten in Höhe von 4,5 Mrd. US-Dollar und mitbedingten mehr als 88.000 Todesfälle [5].

Hinsichtlich der Manifestationsform nosokomialer Infektionen ist ein Rückgang des Anteils von Harnwegsinfektionen und chirurgischen Wundinfektionen feststellbar, wohingegen Infektionen des unteren Respirationstraktes und nosokomiale Septikämien zugenommen haben. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß heute die postoperative Krankenhausverweildauer durchaus kürzer sein kann als die Inkubationszeit von Wundinfektionen (z.B. 5 bis 7 Tage bei Infektionen durch *Staphylococcus aureus*), so daß wahrscheinlich postoperative Wundinfektionen im Krankenhaus überproportional untererfaßt werden.

Tabelle 1
Nosokomiale Infektionen in den USA 1975 und 1995

Jahr	Patienten-aufnahmen	Patientenverweil-dauer (Tage)	Verweildauer je Patient (Tage)	Anzahl nosokomialer Infektionen	Nosokomialinfektionen/1000 Patiententage
1975	38.000.000	299.000.000	7,9	2.100.000	7,2
1995	36.000.000	190.000.000	5,3	1.900.000	9,8

Quelle: Weinstein, Emerg. Inf. Dis 4 (1998)

Zu den Kollektiven mit dem höchsten Risiko einer nosokomialen Infektion zählen Patienten, deren Immunkompetenz durch Alter, Grundkrankheit, Pharmakotherapie oder operative Eingriffe reduziert ist. Die demographisch bedingte Erhöhung des Durchschnittsalters sowie die zunehmende Intensität und Invasivität diagnostischer und therapeutischer Interventionen (u.a. Implantation von Fremdkörpern, Organtransplantationen und Xenotransplantationen) haben die Zahl vulnerabler Patienten im Krankenhaus erhöht. Der Anteil immunsupprimierter Patienten wird weiterhin kontinuierlich ansteigen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, daß mit Zunahme ambulanter Operationen der Anteil schwer kranker Patienten in der stationären Versorgung steigt und diese aufgrund ihrer Prädisposition und Therapiebedürftigkeit auch ein höheres Risiko einer Septikämie oder einer beatmungsassoziierten Pneumonie haben. Der Trend zur Konzentration schwerstpflegebedürftiger Bewohner läßt sich im übrigen auch in Altenpflegeheimen bzw. Altersheimen feststellen.

Betrachtet man die Situation unter dem Gesichtspunkt des nosokomialen Erregerspektrums, so spielen die gramnegativen nosokomialen Infektionserreger *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp. und *Klebsiella pneumoniae* weiterhin die führende Rolle. Bemerkenswert ist die weltweit seit den 60er Jahren beobachtete Zunahme des Anteils antibiotikaresistenter Isolate. Besondere Bedeutung haben dabei Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Die bedrohliche Zunahme der Resistenz bakterieller Infektionserreger gegenüber Antibiotika gewinnt Einfluß auf die Letalität und die Mortalität nosokomialer Infektionen [6] und wird zukünftig die Krankenhaushygiene maßgeblich beschäftigen.

S. aureus ist einer der wichtigen Infektionserreger, sowohl von außerhalb des Krankenhauses erworbenen als auch von nosokomialen Infektionen. Durch seine Resistenz gegenüber wichtigen Antibiotika werden die Therapiemöglichkeiten entscheidend eingeschränkt. Wenn sich die gegenwärtig insbesondere in Japan und den USA beobachteten MRSA-Stämme mit zusätzlich verminderter Glykopeptid-Empfindlichkeit weiter ausbreiten, wird die Beherrschbarkeit von MRSA-Infektionen durch Wegfall der therapeutischen Glykopeptid-Option in kritischer Weise limitiert [7].

Inzidenz und Prävalenz von MRSA-Infektionen können als Indikator für die Güte der Krankenhaushygiene angesehen werden, ähnlich wie das Vorkommen von *E. coli* im Trinkwasser einen Marker für die Güte der Trinkwasserhygiene darstellt. Von infektionsepidemiologischer Bedeutung – auch im Hinblick auf zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien – sind die in international vergleichenden Studien festgestellten [7] erheblichen Unterschiede der MRSA-Inzidenz und -Prävalenz. Während in einigen Ländern (u.a. Japan, USA, Spanien, Italien, Frankreich, England) die MRSA-Situation kaum noch beherrschbar ist und der Anteil von MRSA an *S. aureus*-Isolaten aus dem Krankenhausbereich bei 20 bis 60% liegt, konnte dieser Anteil z.B. in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern, wo strikte Präventions- und Kontrollmaßnahmen verfolgt werden, auf wenige Prozent beschränkt werden.

Wenn auch in Deutschland eine Zunahme der MRSA-Inzidenz auf bis zu 8% festzustellen ist, so liegen die Raten immer noch deutlich unter denen der Hochinzidenzländer. Aus Kliniken mit effizientem Hygiene-Management werden sogar MRSA-Raten von 1% berichtet. Im intensivmedizinischen Bereich ist allerdings mit Inzidenzraten von über 10% durchaus zu rechnen [7]. Entsprechende Untersuchungen belegen aber, daß der Anteil von MRSA durch hygienische Interventionsmaßnahmen auf Intensivpflegestationen kurzfristig gesenkt werden kann[1] [8, 9].

Die Zunahme Antibiotika-resistenter Mikroorganismen als die Herausforderung in der Krankenhaushygiene schlechthin hat die Diskussion um wirksame Präventionsstrategien international neu entflammt. So wird insbesondere in den angelsächsischen Ländern diskutiert, ob die primär auf Kontrolle[2] ausgerichteten Strategien ausreichend sind, oder ob der Akzent auf die Etablierung und Umsetzung von Präventions-

[1] Zu den effizienten Interventionsmaßnahmen zählen die strikte Beachtung der Händehygiene, das Tragen von Einmalhandschuhen, Schutzkitteln und Gesichtsmasken, die Desinfektion aller Materialien zur Patientenuntersuchung und -behandlung, regelmäßige Flächendesinfektion insbesondere patientennaher Bereiche sowie ggf. Raumdesinfektion nach Entlassung von MRSA-Patienten [8]. Nach Einführung der o.a. hygienischen Maßnahmen sank die Rate von MRSA auf der Intensivpflegestation einer Universitätsklinik innerhalb eines Jahres von 15% auf 4%.

[2] Kontrolle i.S.v. Control: Maßnahmen, die auf frühzeitige Erkennung und Verhinderung der Weiterverbreitung aufgetretener Infektionen und/oder deren Infektionserregern ausgerichtet sind.

maßnahmen und Hygienestandards zu verschieben ist, wozu insbesondere Schulung und Ausbildung des Personals, qualitätsgesicherte Reinigung und Desinfektion sowie hygienedienliche Gestaltung und Ausstattung von Stationen und Funktionsbereichen gezählt werden [10, 11]. Vor dem Hintergrund dieser sich abzeichnenden Neuorientierung der internationalen Strategien stellt sich aus deutscher Perspektive die Frage, inwieweit sich die 1976 etablierte „Richtlinie zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen" (alter Titel) in ihren Grundlinien als zukunftsorientiert bewährt hat.

Die Ziele dieser Richtlinie – Herabsetzung des Infektionsrisikos und Verhütung der Verbreitung von Krankenhausinfektionen – sind bereits in deren Vorwort formuliert. Zur Erreichung dieser Ziele wurden funktionell-bauliche Anforderungen und betrieblich-organisatorische Voraussetzungen festgelegt und die Überwachung von Arbeitsabläufen, von medizinisch-technischen Einrichtungen, von Desinfektions-, Sterilisations- und weiteren Hygienemaßnahmen eingeführt und entsprechende strukturelle Maßnahmen geregelt. Obwohl auch die systematische Erfassung von Krankenhausinfektionen in der Richtlinie gefordert ist, wurde dieser Aspekt erst in den letzten Jahren durch das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene systematisch bearbeitet.

Die Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention ist insbesondere kritisiert worden wegen

- unzureichender Transparenz bei der wissenschaftlichen Ableitung von Präventionsstrategien
- Übergewichtung von baulich-funktionellen Aspekten
- unzureichender Kriterien für die Erkennung bzw. Surveillance nosokomialer Infektionen als Voraussetzung zur Etablierung einer infektionsepidemiologischen Basis für die Ableitung von Empfehlungen
- zu langsamer Anpassung von Anlagen der Richtlinie an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand
- fehlender Kategorisierung der Empfehlungen hinsichtlich ihrer Evidenz
- mangelhafter Strukturierung, Gliederung und Lesefreundlichkeit sowie Fehlen eines Stichwortverzeichnisses und eines Glossars.

Trotz der zum Teil berechtigten Kritik muß dennoch festgestellt werden, daß durch die Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention umfassende funktionell-bauliche sowie betrieblich-organisatorische Vorgaben Empfehlungen veröffentlicht werden, die sich bei der Planung, Errichtung sowie bei der Organisation und beim Betrieb von Krankenhäusern als hilfreich erwiesen haben und zum hohen Niveau der Krankenhaushygiene in Deutschland maßgeblich beigetragen haben. Die Richtlinie hat eine sehr hohe Akzeptanz bei den Anwendern in Krankenhäusern wie auch bei den zuständigen Gesundheitsbehörden. Das hohe Niveau läßt sich u. a. an der auch im internationalen Vergleich niedrigen Rate an nosokomialen Infektionen und Inzidenz Antibiotika-resistenter Hospitalismuserreger wie MRSA ablesen [7, 12]. Darüber hinaus wurden die Berufs- bzw. Aufgabenfelder der Hygienefachkraft, des hygienebeauftragten Arztes und des Krankenhaushygienikers eingeführt und beschrieben. Diese arbeiten wesentlich präventionsorientierter als die Infection Control Nurses bzw. Infection Control Practitioners angelsächsischer Prägung [11, 13].

Für Sterilisation, Reinigung und Desinfektion wurden dezidierte Vorgaben und Wirksamkeitsprüfungen eingeführt, so daß die Voraussetzungen für Einsatz und Durchführung derartiger Maßnahmen in effizienter Weise gewährleistet sind. Im Gegensatz zu nahezu allen anderen Ländern wurden darüber hinaus Kriterien für qualitätssichernde hygienisch-mikrobiologische Untersuchungen formuliert [1, 14, 15]. Derartige Vorgaben können in einer Ära der Antibiotikaresistenzen eine herausragende Bedeutung zur Prävention therapeutisch schwer zu beherrschender nosokomialer Infektionen erlangen.

Die Effektivität krankenhaushygienischer Präventions- und Kontrollverfahren bedarf international zukünftig einer intensivierten wissenschaftlichen Evaluierung, um die bestmöglichen Strategien zu identifizieren [10, 14, 16–18]. Vergleichende Untersuchungen in deutschsprachigen und angelsächsischen Ländern sind prädestiniert zur Analyse von Charakteristika (Tabelle 2) und Unterschieden der Effizienz präventions- und surveillanceorientierter Strategien.

In Deutschland sind im Bundesseuchengesetz (BSeuchG) Vorschriften zur Verhütung übertragbarer Krankheiten im 4. Abschnitt geregelt.

In § 10 Abs. 1 heißt es:

„Werden Tatsachen festgestellt, die zum Auftreten einer übertragbaren Krankheit führen können, oder ist anzunehmen, daß solche Tatsachen vorliegen, so trifft die zuständige Behörde die notwendigen Maßnahmen zur Abwendung der dem einzelnen oder der Allgemeinheit hierdurch drohenden Gefahren."

In den Erläuterungen zu § 10 des BSeuchG schreiben Schumacher und Meyn [19]:

„Ziel der Hygiene ist es, Gesunde vor Krankheit zu schützen; der Verhütung übertragbarer Krankheiten gebührt daher Vorrang vor der Bekämpfung. Während Bekämpfungsmaßnahmen das Auftreten zumindest einer Erkrankung oder doch wenigstens eines Verdachtsfalles voraussetzen und in erster Linie auf Erkennen und Verstopfen der Infektionsquelle sowie auf Unterbrechung der Infektionsketten gerichtet sind, sollen Verhütungsmaßnahmen schon im Vorfeld dafür sorgen, daß die Erreger den Menschen entweder gar nicht erreichen oder zumindest eine Infektion nicht zu einer Erkrankung führt. Es gilt also, mögliche Infektionsquellen zu erkennen und zu verstopfen, um unsere Umgebung, z.B. Nahrung – einschließlich Trinkwasser – möglichst frei von Krankheitserregern zu halten." Dieser Grundgedanke gibt der Prävention das Primat vor der Bekämpfung und wird im Folgenden als *Hygiene-Konzept* bezeichnet.

Im Gegensatz hierzu ist bislang das Primat in angelsächsischen Ländern traditionell auf Epidemiologie und Kontrolle ausgerichtet, worunter Interventionsmaßnahmen verstanden werden, die *nach* Auftreten von nosokomialen Infektionen beginnen und deren Ziel primär die Verhinderung der Weiterver-

Tabelle 2
Aspekte der unterschiedlichen Präventionsstrategien nach dem Hygienekonzept sowie dem Infektionskontrollkonzept

Unterschiedliche Präventionsstrategien	
Hygienekonzept	**Infektionskontrollkonzept**
Primat der Prävention begründete Annahme von Tatsachen reicht aus, um Präventionsmaßnahme zu veranlassen (Besorgnisgrundsatz)	**Primat von Surveillance und Kontrolle** Maßnahmen werden bei Auftreten oder Häufung von Infektionen eingeleitet
theoretische Begründung u.a. aufgrund hygienisch-mikrobiologischer Untersuchungsergebnisse	**epidemiologisch basierte Evidenz**
systematische Surveillance aktuell im Aufbau	**Surveillance-System** weit entwickelt
Listungswesen sowie systematische Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationskriterien	**kein Listungswesen** für Desinfektionsmaßnahmen
Infektionsrisiken aus dem unbelebten **Patientenumfeld** wird hohe Bedeutung beigemessen	Infektionsrisiken aus dem unbelebten **Patientenumfeld** wird geringe Bedeutung beigemessen
funktionell-baulichen Maßnahmen wird integrale Bedeutung zur Prävention von Krankenhausinfektionen beigemessen	**funktionell-bauliche Maßnahmen** werden nur marginal behandelt
hygienische Qualitätssicherung unabhängig vom Auftreten von Infektionen • z.B. Hygienisch-mikrobiologische Umgebungsuntersuchungen • interne und externe Auditierung	**hygienische Qualitätssicherung** hps. im Zusammenhang mit der Kontrolle aufgetretener Infektionen
holistischer Ansatz	**selektiver Ansatz**

© Exner & Kistemann 1999

breitung ist. Vor diesem Hintergrund ist in den angelsächsischen Ländern ein sehr effizientes System zur Surveillance, der fortlaufend systematischen Sammlung, Analyse und Interpretation von Gesundheitsdaten bzw. Infektionsraten eingeführt worden. Surveillance-Systeme werden als notwendig angesehen zur Planung, Implementierung und Evaluierung von gesundheitserhaltenden bzw. -fördernden Maßnahmen, wobei die zeitnahe Weitergabe gewonnener Informationen an die verantwortlichen Akteure vorausgesetzt wird [13, 20]. Dieses Vorgehen wird im folgenden als *Infektionskontroll-Konzept* bezeichnet.

Hinsichtlich der Qualifikation der medizinischen Experten bestehen sinngemäße Unterschiede: Während nach dem Hygienekonzept Ärzte für Hygiene und Umweltmedizin (oder Mikrobiologen mit krankenhaushygienischer Zusatzqualifikation) verantwortlich sind, obliegt die Infektionskontrolle nach dem Infektionskontrollkonzept Epidemiologen, die in der Regel als fachärztlich qualifizierte Kliniker eine Zusatzausbildung in Epidemiologie absolviert haben.[3]

Mittlerweile wurden sehr differenzierte Anforderungen für die Entwicklung effektiver Präventionsstrategien und für die Überprüfung ihrer Wirksamkeit entwickelt (Abb. 1). Die Effizienz entsprechender Präventionsstrategien orientiert sich im Infektionskontrollkonzept an der aktuellen Reduktion von krankenhauserworbenen Infektionen, wohingegen unter dem Hygienekonzept auch die Reduktion von Risikofaktoren und potentiellen zukünftigen Infektionserregern im Umfeld des Patienten als Maßstab herangezogen werden.

Während im Infektionskontrollkonzept die Bedeutung des unbelebten patientenbezogenen bzw. -nahen Umfeldes als Infektionsreservoir für das Auftreten nosokomialer Infektionen sehr gering eingeschätzt wird und hierauf ausgerichtete Präventionsstrategien einen untergeordneten Stellenwert haben, wird im Hygienekonzept dem unbelebten Umfeld in den Präventionsstrategien ein hoher Stellenwert zuerkannt (Abb. 2) [15, 21–24]. So erklären sich auch die bereits erwähnten, in der deutschen Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention festgelegten baulich-funktionellen und betrieblich-organisatorischen Anforderungen sowie Regelungen hinsichtlich Reinigung, Desinfektion und Sterilisation sowie hygienisch-mikrobiologischer Umgebungsuntersuchungen, die der Qualitätssicherung der vorgenannten Maßnahmen dienen [14].

„Baulich-funktionelle Kriterien sind gleichsam die Hardware, betrieblich-organisatorische Aspekte die Software im System des Hygienekonzeptes."

Das Infektionskontroll-Konzept sieht nichts Vergleichbares vor. Dieser Verzicht steht in bemerkenswertem Wider-

[3] Das Primat von Epidemiologie und Kontrolle in angelsächsischen Ländern wird auch deutlich in der Bezeichnung medizinischer Fachberufe, Organisationen und Journals: Infection Control Practioner, Infection Control Nurses; Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); Journal of Infection Control and Hospital Epidemiology, American Journal of Infection Control oder Journal of Hospital Infection

[4] HACCP=*H*azard *A*nalysis *C*ritical *C*ontrol *P*oint

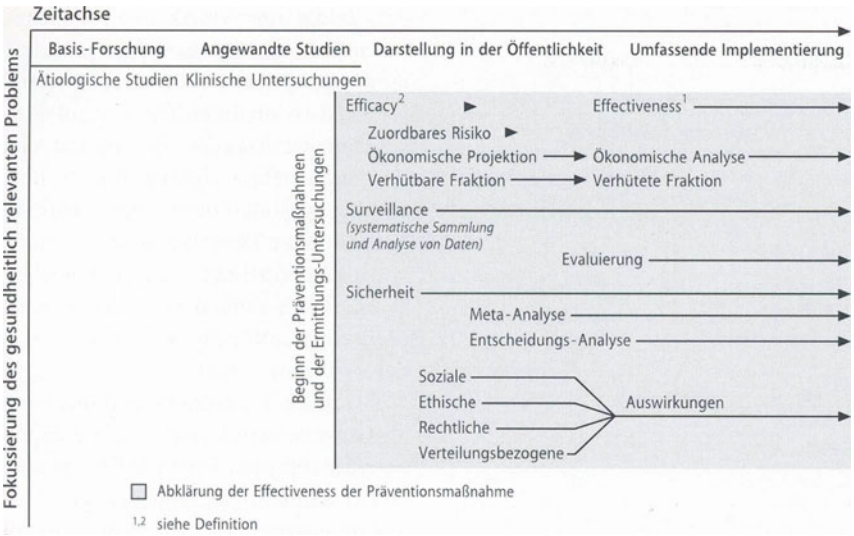


Abb. 1 ▲ **Entwicklung von effektiven Präventionsstrategien und zeitliche Beziehung zu den Arten der Ermittlungs-Aktivitäten. Quelle: Teutsch, S.M.: A Framework for Assessing the Effectiveness of Disease and Injury Prevention. In: MMWR 41(1992), RR-3, S.5**

spruch zu dem in den USA für die Raumfahrtbehörde NASA entwickelten sogenannten HACCP[4]-Konzept, welches mittlerweile in allen westlich-entwickelten Ländern im Lebensmittelbereich aufgrund gesetzlicher Verpflichtungen konsequent umgesetzt wird. Das HACCP-Konzept hat – in Übereinstimmung mit dem im BSeuchG beschriebenen Primat der Prävention – zum Ziel, Risikopunkte bzw. Infektionsreservoirs zu erkennen und zu eliminieren, bevor diese zu Infektionen geführt haben. Das HACCP-Konzept trägt dabei auch der betriebswirtschaftlichen Sicht Rechnung, daß in der Lebensmittelbranche, wie in allen in großen Stückzahlen für den überregionalen Markt produzierenden Industrien, qualitätsbeeinträchtigende Fertigungsmängel existentielle Konsequenzen für den Produzenten haben können. Ein Rückgang der Inzidenz von Salmonellosen und Campylobacteriosen in den USA wird mit der Einführung des HACCP-Konzeptes in Zusammenhang gesehen [25]. Somit gelten in der Lebensmittelproduktion aufgrund des HACCP-Konzeptes strengere umgebungs- und prozeßhygienische Anforderungen als dies das Infektionskontroll-Konzept für das Patientenumfeld in Einrichtungen des Gesundheitswesens in den angelsächsischen Ländern vorsieht.

Ein weiterer grundlegender Unterschied betrifft die Händehygiene: Das Hygiene-Konzept favorisiert die hygienische Händedesinfektion mit Präparaten auf der Basis von Alkohol, wohingegen unter dem Infektionskontroll-Konzept in erster Linie Händewaschen mit Seife, ggf. mit Chlorhexidin bzw. PVP-Jod, propagiert wird [14]. Vergleichende Studien müssen zukünftig Effizienzunterschiede von Infektionskontroll- und Hygienekonzept unter epidemiologischen wie wirtschaftlichen Aspekten herausarbeiten. Hierbei ist sicherzustellen, dass herangezogene Indikatoren wie z.B. die MRSA-Rate, die beim Vergleich separat ermittelter, nationaler Raten unter dem Infektionskontroll-Konzept durchweg höher liegen (vgl. oben), unter vergleichbaren Bedingungen gewonnen werden.

Einer Harmonisierung der unterschiedlichen Strategien zur Verhütung nosokomialer Infektionen kommt wachsende Bedeutung zu, insbesondere da das zentrale Problemfeld Antibiotika-resistenter Erreger eine globale Dimension besitzt und eine vorübergehende Eindämmung im nationalen Maßstab keinen dauerhaften Erfolg darstellen wird. Innerhalb der Europäischen Union ist darüber hinaus der Aspekt der Patientensicherheit im rechtlichen Kontext der inzwischen vertraglich fixierten Bemühungen zur Angleichung der Lebensbedingungen zu berücksichtigen [14].

Die Erarbeitung von Leitlinien für die Krankenhaushygiene

Die Anforderungen an die Erarbeitung von Präventionsstrategien und Leitlinien sind in den letzten Jahren u.a. vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen und juristischer Aspekte immer komplexer und differenzierter geworden [11, 13, 18, 26–28].

Nach Scriba [27] sollte das Verhältnis von Leistung und Ergebnis sowie Aufwand und Ertrag im Mittelpunkt der Bewertung stehen. Das unabdingbar Notwendige der medizinischen Versorgung muß vom lediglich wünschenswerten oder sogar überflüssigen abgegrenzt werden. Mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen setzt klare Vorstellungen über dessen Aufgaben und Ziele voraus. Nationale Gesundheitspolitik erfordert daher ein durchdachtes Zielsystem. Die Formulierung von Gesundheitszielen wird als politische Aufgabe gesehen, an der Betroffene und professioneller Sachverstand zusammenwirken müssen. Nur so lassen sich eine zielgerechte Allokation von Ressourcen erreichen, Verantwortlichkeiten festschreiben und rationalere Strategien erarbeiten. Qualität ist nach Scriba Annäherung an das medizinisch Notwendige oder Angemessene. Die große Mehrzahl der Akteure im Gesundheitswesen (Gesundheitspolitik, und -verwaltung, Interessenvertretungen, Ärzte) und der Betroffenen (Patienten) argumentiert hierbei in den Kategorien schulmedizinischer Lehre. Qualitätsleitlinien versuchen, diese Lehre auf der Basis gesicherter Erkenntnisse und/oder des Konsensus von Wissenschaft und Praxis zu überprüfen, zu objektivieren und als Ziele zu formulieren.

Auch die Entwicklung von Leitlinien auf dem Gebiet der Krankenhaushygiene bzw. Infektionskontrolle muß diesen Kriterien genügen, was jedoch mit

[5] Die Entwicklung von Leitlinien zur Infektionskontrolle durch die Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) dauert durchschnittlich zwei bis drei Jahre [28].

Abb. 2 ▲ **Übertragung von Infektionserregern über belebte und unbelebte Oberflächen und andere Vehikel. [Quelle: Weber DJ, Reitala WA(1997) Role of Environmental Contamination in the Transmission of Vancomycin-resistent Enterococci. Inf Contr Hosp Epidem 18 S. 306–308]**

einem erheblichen Aufwand an Methoden, Personal, Sachverstand und Zeit verbunden ist.[5] Neben diesen systematischen Grundlagen für die Erarbeitung von Präventionsstrategien sind gesetzliche Vorgaben wie BSeuchG bzw. Entwurf des Infektionsschutzgesetzes (E-IfSG) und andere Regelungswerke wie die Unfallverhütungsvorschriften, zu berücksichtigen und die Kompatibilität der Empfehlungen mit diesen Vorgaben zu gewährleisten.

Anders als bei Leitlinien für Diagnostik und Therapie, die in erster Linie das Verhältnis zwischen Arzt und Patient bzw. Kostenträgern berühren, dienen Richtlinien für die Krankenhaushygiene auch den Aufsichtsbehörden (Öffentlicher Gesundheitsdienst) als Leitlinie ihrer Begehungen. Die Sicherstellung der Krankenhaushygiene ist Ländersache, weswegen die Richtlinie einer Bundesoberbehörde schon aus rechtssystematischen Gründen für medizinische Einrichtungen in den einzelnen Bundesländern nicht als rechtsverbindlich gelten kann. Die im Einzelfall notwendigen baulich-funktionellen sowie betrieblich-organisatorischen Maßnahmen und Voraussetzungen zur Prävention von Gesundheitsschäden in Krankenhäusern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens müssen unter Berücksichtigung der örtlichen Gegebenheiten und Voraussetzungen vom Krankenhaushygieniker bzw. der zuständigen Gesundheitsbehörde, unter Beachtung ggf. erlassener Krankenhaushygiene-Verordnungen des jeweiligen Bundeslandes, festgelegt werden. Krankenhäusern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens verbleiben im Rahmen der dargestellten Interpretation Entscheidungsspielräume. Die Richtlinie hat somit den Charakter einer Leitlinie, von der dann begründet abgewichen werden kann, wenn die konkrete Situation dies nach Würdigung der Vorgaben der Richtlinie zuläßt.

Durch die Richtlinie wird nicht von Staats wegen ein bestimmtes Verhalten ge- oder verboten. Die Richtlinie ist kein Gesetz, keine Verordnung und keine Verwaltungsvorschrift. Allerdings neigen Gerichte dazu, der Richtlinie und ihren Anlagen den Charakter von Kunstregeln (d.h. allgemein anerkannten Standards) zuzuerkennen.

Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, daß jederzeit mit dem Auftreten neuer Krankheitserreger gerechnet werden muß, deren epidemiologische Bedeutung, Tenazität, Desinfektionsmitteltoleranz, Übertra-

Tabelle 3
Zusammensetzung der Kommission für Krankenhaushygiene (nach Anhörung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))

Hygiene (Ärzte für Hygiene und Umweltmedizin)	Bärbel Christiansen, Kiel
	Thomas Eikmann, Gießen
	Martin Exner, Bonn (Vorsitz)
	Axel Kramer, Greifswald
Mikrobiologie (Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie)	Georg Peters, Münster
	Matthias Trautman, Ulm
Chirurgie	Martin Hansis, Bonn
	Joachim Martius, Agatharied
Innere Medizin	Ottmar Leiß, Wiesbaden
	Bernd Ruf, Leipzig
Gynäkologie	Joachim Martius, Hausham
Anästhesie/Intensivmedizin	Klaus Unertl (stellvert. Vorsitz)
Öffentlicher Gesundheitsdienst	Heidemarie Juras, Berlin
	Ingeborg Kerchhoff, Hamburg
Hygienefachpflege	Eva Maria Becker, Wiesbaden
	Ute Jürs, Hamburg
	Siegfried Niklas, Darmstadt

Teilnahme an Sitzungen mit beratender Stimme:
- *Vertreterin des Bundesministeriums für Gesundheit (Ursula Niemer)*
- *Vertreter des Bundesministeriums für Verteidigung (Heinz Bergmann)*
- *Vertreter des Nationalen Referenzzentrums für Krankenhaushygiene (Henning Rüden)*
- *Vertreter des Robert Koch-Instituts (Jürgen Peters, Alfred Nassauer, Götz Unger)*

gungsweise etc. zunächst unbekannt sind [29]. Die Entwicklung von Präventionsstrategien muß deshalb so ausgerichtet sein, daß auch Infektionsrisiken durch neuerkannte oder zukünftig neu auftretende Krankheitserreger für Patienten und Personal möglichst gering sind. Dieser Grundsatz wurde in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention bei der Formulierung der Anforderungen an die Hygiene in der Zahnmedizin erstmalig berücksichtigt [30]. Hierbei wurden insbesondere die Erfahrungen zum Auftreten der Legionelleninfektion und der HIV-Infektion sowie die neuen Erkenntnisse zur Hepatitis-C-Infektion berücksichtigt [23, 30].

Die Arbeit der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut wurde 1997 im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit durch den Leiter des Robert Koch-Institutes neu berufen. Vor der Nominierung der Mitglieder wurde u.a. die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) gehört. Die Geschäftsordnung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention bestimmt ausdrücklich, daß die Kommissionsmitglieder bei Ausübung ihres Ehrenamtes als Mitglied der Kommission nur ihrem Gewissen verantwortlich und zu unparteiischer Erfüllung ihrer Aufgaben sowie zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten verpflichtet sind.

Voraussetzungen für die Mitarbeit in einer Kommission wie der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention sind neben der Fachkompetenz eine gemeinsame Vision (wirksame Verhütung, Erkennung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen), die Verpflichtung im besten Sinne zusammenzuarbeiten, Konsensusbereitschaft, Kritikfähigkeit und -bereitschaft und wechselseitiger Respekt [11].

Der Geschäftsordnung entsprechend nehmen an den Kommissionssitzungen neben den Mitgliedern Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums für Verteidigung, des Nationalen Referenzzentrums für Krankenhaushygiene und des Robert Koch-Institutes mit beratender Stimme teil (Tabelle 3).

Die Aufgaben der Kommission für Krankenhaushygiene sind aktuell in ihrer Geschäftsordnung (§ 1) festgelegt und im Entwurf des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (E-IfSG, § 23 Abs. 2) ist ihre gesetzliche Verankerung vorgesehen. Dort heißt es:

„Am Robert Koch-Institut wird eine Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention eingerichtet, die Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen sowie zu betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen erstellt. Die Empfehlungen der Kommission werden vom Robert Koch-Institut veröffentlicht. Die Mitglieder der Kommission werden vom Bundesministerium für Gesundheit im Benehmen mit den Obersten Landesgesundheitsbehörden berufen. Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, der Obersten Landesgesundheitsbehörden und des Robert Koch-Institutes nehmen mit beratender Stimme an den Sitzungen teil."

Voraussetzung für eine zielgerichtete Arbeit im Sinne der Geschäftsordnung und des zukünftigen Infektionsschutzgesetzes waren die Festlegung der Arbeitsgrundlagen, der Prämissen sowie des Arbeitsprogramms.

Die Kommission beschloß und empfahl dem Robert Koch-Institut, die Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention weiterhin als Grundlage für die Krankenhaushygiene in Deutschland anzusehen, sie jedoch dem aktuellen Kenntnisstand anzupassen, zu straffen, auf Redundanzen zu überprüfen, und im Hinblick auf eine leichtere Handhabbarkeit um ein Stichwortverzeichnis sowie ein Glossar zu ergänzen. Die Kommission sah es als nicht gerechtfertigt an, das hohe Niveau der Krankenhaushygiene in Deutschland, zu der die bisherige Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention entscheidend beigetragen hat, durch ihre Außer-Kraft-Setzung zu gefährden. Als sinnvoll wurde vielmehr angesehen, die bestehende Richtlinie zeitnah zu überarbeiten.

Vor dem Hintergrund zum Teil konkurrierender Ziele war es vorrangig, sich auf Prämissen der Krankenhaushygiene zu einigen, die zukünftig als Kriterien bei der Erarbeitung von Empfehlungen zu berücksichtigen sein sollen. Die Kommission formulierte hierzu folgenden Zielkatalog:

1. Schutz von Patient und Mitpatienten (Patientenschutz) vor vermeidbarer Gesundheitsgefährdung, insbesondere Infektionsrisiken;
2. Schutz des medizinischen Personals (Personalschutz) und von Beschäftigten sowie Besuchern vor vermeidbaren Gesundheitsschäden, insbesondere Infektionsrisiken im medizinischen Bereich;
3. Schutz des patientennahen Umfeldes (Flächen, Instrumente, Geräte) vor vermeidbarer Kontamination mit Infektionserregern und Sicherstellung einer validierten Asepsis, Antisepsis, Reinigung, Desinfektion und Sterilisation, insbesondere von Flächen und Instru-

---

[6] Evidenz: Deutsche Übernahme des englischen Begriffes „evidence"; Evidentsein, die unmittelbare und vollständige Einsichtigkeit, Deutlichkeit und Gewißheit (Duden Fremdwörterbuch 1998). Evidenz in der englisch-sprachigen medizinischen Literatur hingegen bezeichnet „externe, klinisch relevante Forschungsergebnisse, die als wissenschaftlich-empirische Grundlage ärztlichen Handelns dienen." Diese kommt zum einen aus der medizinischen Grundlagenforschung, zum anderen aus der patientenorientierten klinischen Forschung (z.B. bezüglich der Validität und Präzision diagnostischer Tests, der Power prognostischer Marker; der Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen) [26].

[7] Effizienz: Verbesserung eines gesundheitsbezogenen Ergebnisses, welche durch eine Präventionsstrategie durch Fachleute (Spezialisten, Experten) unter idealen Umständen (Bedingungen) erreicht werden kann.

[8] Effektivität: Verbesserung eines gesundheitsbezogenen Ergebnisses, welches durch eine Präventionsstrategie unter normalen Umständen mit normal ausgebildeten Mitarbeitern erzielt werden kann.

menten, die direkt oder indirekt Kontakt mit Patient oder Personal haben;
4. Ableitung von Evidenz-basierten Empfehlungen[6], wo dies möglich ist;
5. Berücksichtigung von Effizienz[7], Effektivität[8] und Praktikabilität der Empfehlungen und deren Akzeptanz beim medizinischen Personal;
6. Berücksichtigung ökonomischer Aspekte (Aufwand an Personal, Material und baulich-funktionellen Bedingungen);
7. Berücksichtigung ökologischer Aspekte und des Ressourcenschutzes;
8. Gewährleistung der Vereinbarkeit mit gesetzlichen Bestimmungen, Verordnungen sowie Empfehlungen in Deutschland und der Europäischen Union, die den krankenhaushygienischen Bereich berühren.

Übersicht 2
Fließschema zur Erstellung von Anlagen zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention durch die Krankenhaushygiene-Kommission am Robert Koch-Institut

Festlegung des Themas
⇓
Bildung einer Arbeitsgruppe
unter Einbeziehung kommissionsexterner Experten
⇓
Erarbeitung von Vorschlägen
Prämissen-konform, wissenschaftlich aktuell
Evidenz-kategorisiert
⇓
Vorlage und Abstimmung in der Kommission
⇓
Verabschiedung eines Anlagen-Entwurfs
⇓
Anhörung von Bundesländern und Verbänden
Konsensbildung
⇓
Überarbeitung durch die Arbeitsgruppe
ggf. Abstimmung mit der Kommission
⇓
Vorlage über das Robert-Koch-Institut beim Bundesministerium für Gesundheit
⇓
Veröffentlichung als „Empfehlung des Robert-Koch-Instituts"

Dem Patientenschutz wird die höchste Priorität beigemessen, da der Patient nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten hat, sich aktiv vor exogener Infektionsgefährdung zu schützen und sich darauf verlassen muß, daß die hierzu notwendigen Maßnahmen im Sinne des Gesundheitsschutzes sichergestellt sind. Dem Schutz des medizinischen Personals sowie von übrigen Beschäftigten (Personalschutz) kommt ebenfalls sehr hohe Priorität zu. Da das Personal sich durch sein Verhalten maßgeblich vor berufsbedingten Gesundheitsgefährdungen und Infektionen schützen kann, sind Ausbildung, Training und Motivation besonders bedeutsam.

Der Schutz des patientennahen Umfeldes vor vermeidbarer Kontamination und die Gewährleistung einer validierten Asepsis, Antisepsis, Reinigung, Desinfektion und Sterilisation haben nach dem in Deutschland verfolgten Hygiene-Konzept, wie oben ausgeführt, einen sehr hohen Stellenwert; dies wird von der Kommission in seiner Bedeutung unverändert anerkannt. Die baulich-funktionellen und betrieblich-organisatorischen Voraussetzungen hierzu müssen zur Gewährleistung der Qualitätssicherung regelmäßig überprüft werden.

Die Evidenz von Maßnahmen soll, sofern valide epidemiologische Untersuchungen vorliegen, berücksichtigt werden. Zu weiten Teilbereichen der Krankenhaushygiene, insbesondere zu baulich-funktionellen und betrieblich-organisatorischen Maßnahmen fehlen jedoch häufig entsprechende evidenz-basierte epidemiologische Studien, so daß auch die theoretische Begründung, die sich an den o.a. Zielen und Prämissen orientiert, Grundlage für Empfehlungen sein kann. Effizienz und Effektivität werden heute vor dem Hintergrund knapper Kassen in einem wesentlich stärkeren Maße hinterfragt, als dies in früheren Jahren der Fall war. Die Kommission sieht die Notwendigkeit, ökonomische Kriterien nach Möglichkeit mit zu berücksichtigen, ist jedoch der Auffassung, daß bei Fehlen entsprechender Daten notwendige hygienische Vorgaben und Empfehlungen nicht zurückgestellt werden dürfen, bis entsprechende evidenzbasierte Untersuchungen vorliegen. Alle empfohlenen Maßnahmen müssen hinsichtlich ihrer Praktikabilität überprüft sein, da hiervon auch die Akzeptanz beim medizinischen Personal in der Umsetzung entscheidend abhängt.

Ökologische Ziele sind zu berücksichtigen, stehen jedoch in der Wertigkeit hinter den Anforderungen zur Sicherstellung des Patientenschutzes und des Personalschutzes zurück. Gesundheitsschutz hat im medizinischen Bereich Vorrang vor Umweltschutz. Um widersprüchliche Regelungen zu vermeiden, müssen die entsprechenden Empfehlungen im Hinblick auf die Vereinbarkeit mit gesetzlichen Bestimmungen, wie z.B. dem BSeuchG oder E-IfsG, oder anderen verbindlichen Regelungen wie den Unfallverhütungsvorschriften abgestimmt werden.

Das Schutzziel der Prävention ist im medizinischen Bereich noch zu wenig verankert, und bisweilen besteht beim Personal immer noch die Auffassung, Infektionen im Krankenhaus seien schicksalhaft und müssen hingenom-

men werden. Hierdurch ist die Bereitschaft zur konsequenten Ausschöpfung verfügbarer Maßnahmen zur Prävention von krankenhauserworbenen Infektionen und anderen Gesundheitsschäden beeinträchtigt. Andererseits muß aber auch vermieden werden, daß die Umsetzung krankenhaushygienischer Empfehlungen zu übertriebenen, nicht problemgerechten Maßnahmen führen können. Neue Techniken zur Festlegung von Risikobereichen wie das erwähnte HACCP-Konzept müssen verstärkt in die Krankenhaushygiene eingeführt werden. Baulich-funktionelle sowie betrieblich-organisatorische Maßnahmen müssen sich ergänzen.

Bei der Erarbeitung von Empfehlungen für die Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention verwendete man bislang zur Verdeutlichung der Verbindlichkeit oder Notwendigkeit von einzelnen Empfehlungen modale Hilfsverben wie soll, sollte oder muß. Um einerseits dem Anwender in Klinik und Praxis vor Ort Entscheidungsspielräume zu verdeutlichen und andererseits Gesundheitsbehörden ein Evidenzkriterium einzelner Empfehlungen an die Hand zu geben, ist es sinnvoll und inzwischen international üblich und bewährt, auf der Basis von wissenschaftlicher Evidenz, theoretischer Begründung, Anwendbarkeit und ökonomischen Aspekten eine Kategorisierung der Empfehlungen vorzunehmen [31]. Deshalb hat die Kommission vorgeschlagen, zukünftige Empfehlungen in Anlehnung an die von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta) verwendeten Kriterien zu kategorisieren. Abweichend wurde allerdings die Einführung einer vierten Kategorie empfohlen, um die Kompatibilität mit gesetzlichen Bestimmungen, Verwaltungsvorschriften und anderen rechtsverbindlichen Verordnungen zu gewährleisten und auf diese hinzuweisen, wenn sich hierin spezifische Regeln finden, die krankenhaushygienische Empfehlungen berühren.

Die Definitionen der einzelnen Kategorien lauten:

- Kategorie I A – nachdrückliche Empfehlung für alle Krankenhäuser: Diese Empfehlungen basieren auf gut konzipierten experimentellen oder epidemiologischen Studien.
- Kategorie I B – nachdrückliche Empfehlung für alle Krankenhäuser: Diese Empfehlungen werden von Experten und aufgrund eines Konsensbeschlusses der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut als effektiv angesehen und basieren auf gut begründeten Hinweisen für deren Wirksamkeit. Eine Einteilung in die Kategorie I B kann auch dann erfolgen, wenn wissenschaftliche Studien möglicherweise hierzu nicht durchgeführt wurden.
- Kategorie II – Einführung/Umsetzung in vielen Kliniken empfohlen: Diese Empfehlungen basieren teils auf hinweisenden klinischen oder epidemiologischen Studien, teils auf nachvollziehbaren theoretischen Begründungen, die in einigen, aber nicht allen Kliniken anzuwenden sind.
- Kategorie III – keine Empfehlung oder ungelöste Fragen: Maßnahmen, über deren Wirksamkeit nur unzureichende Hinweise vorliegen oder bislang kein Konsens besteht.

Tabelle 4
Arbeitsgruppen der Krankenhaushygiene-Kommission am Robert Koch-Institut, deren Leiter und Themengebiete

Arbeitsgruppe Vorsitz	Themengebiete
Intensivmedizin Klaus Unertl, Tübingen	Organisation und Betrieb von Intensiveinheiten Überprüfung baulich-funktioneller Vorgaben für Intensiveinheiten Prävention der nosokomialen Pneumonie
Operative Medizin Martin Hansis, Bonn	baulich-funktionelle Anforderungen an OP-Abteilungen Anforderungen an Betrieb und Organisation von OP-Einheiten Anforderungen an Wundverbände und Verbandswechsel
Intravasale Systeme Matthias Trautmann, Ulm	Prävention und Kontrolle Katheter-assoziierter intravasaler Infektionen
Harnwegskatheterismus Joachim Martius, Agatharied	Prävention und Kontrolle Katheter-assoziierter Harnwegsinfektionen
Surveillance nosokomialer Infektionen Alfred Nassauer, Berlin	Surveillance nosokomialer Infektionen und Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen
Ausbrüche nosokomialer Infektionen Andrea Ammon, Berlin	Leitlinie zur Untersuchung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen
Händehygiene Axel Kramer, Greifswald	Erstellung von Anforderungen an die Händehygiene
Nosokomiale Infektionserreger Georg Peters, Münster	Mitteilung zur Prävention und Kontrolle Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen
Gliederung und Gestaltung der zukünftigen Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention Martin Exner, Bonn Alfred Nassauer, Berlin	Gliederung und Strukturierung der zukünftigen Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Stichverzeichnis, Glossar

- Kategorie IV: Anforderungen, Maßnahmen und Verfahrensweisen in Krankenhäusern, die aufgrund gesetzlicher Bestimmungen, autonomen Rechts oder Verwaltungsvorschriften vorgeschrieben sind.

Aus der Definition der Kategorien geht hervor, dass Empfehlungen auch bei Fehlen wissenschaftlicher Studien herausgegeben werden können, wenn sie von Experten empfohlen werden und ein Konsensusbeschluß der Krankenhaushygiene-Kommission vorliegt (Kategorie I B).

Kategorie III bedeutet nicht, daß entsprechende Maßnahmen nicht durchgeführt werden sollten. Es besteht jedoch hierzu bislang kein Konsens, weswegen man bei der Erstellung von Handlungsanweisungen in Kliniken und Praxen in diesem Bereich vor Ort entscheiden muß, ob eine Maßnahme sinnvoll ist oder nicht.

Die Erstellung von Anlagen zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention erfolgt in mehreren Arbeitsschritten (Übersicht 2). Die Kommission legt die zu bearbeitenden Themengebiete fest und bildet entsprechende Arbeitsgruppen. Zur Erzielung der bestmöglichen, auf dem neuesten wissenschaftlichen Kenntnisstand basierenden Empfehlungen können auf Vorschlag von Kommissionsmitgliedern und Bestätigung durch die Kommission Experten auch von außerhalb als Mitglieder in Arbeitsgruppen berufen werden. Bei der Erarbeitung von Vorschlägen ist zu unterscheiden zwischen solchen zu bereits bestehenden Anlagen zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention und solchen zu neuen, ggf. aus aktuellem Anlaß herausgegebenen Empfehlungen, die bislang nicht in Anlagen zur Richtlinie gegeben werden.

Um zu gewährleisten, daß die Empfehlungen der Richtlinie fortlaufend dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und Entwicklung entsprechen, müssen ihre Anlagen in regelmäßigen Abständen – idealerweise in einem Rhythmus von drei bis fünf Jahren [26] bzw. je nach Aktualität unverzüglich – überpüft, angepaßt und ggf. vollständig neu erarbeitet oder zurückgezogen werden. Empfehlungen vorhandener Anlagen zur Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention können zur Erhöhung der Arbeitseffizienz hinsichtlich einzelner Teilaspekte überprüft werden, die einer Änderung oder Anpassung bedürfen, ohne daß eine vollständige Überarbeitung der gesamten Anlage notwendig wird. Sie werden dann unter Berücksichtigung der Fachliteratur, analoger Leitlinien und Empfehlungen anderer Länder und unter Zugrundelegung der o.g. Prämissen und Kategorien überprüft. Sofern erforderlich, werden eine weitergehende Literaturrecherche, Qualitätsbewertung der recherchierten Literatur, sowie eine Literaturanalyse durchgeführt. Hiernach werden die Schlüsselaussagen festgelegt und nach Verknüpfung von Empfehlung und Evidenz die Kategorien festgelegt.

Die Arbeitsgruppe erstellt auf dieser Grundlage einen Entwurf, der der Kommission zur Abstimmung vorgelegt wird. Nach seiner Verabschiedung wird ein schriftliches oder mündliches Anhörungsverfahren von Bundesländern und Verbänden unter Moderation des Arbeitsgruppenleiters durchgeführt. Danach werden die Empfehlungen ggf. durch die jeweilige Arbeitsgruppe gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut überarbeitet und dem Bundesministerium für Gesundheit vorgelegt. Nach Zustimmung durch das Bundesministerium für Gesundheit werden sie als „Empfehlungen des Robert Koch-Institutes" veröffentlicht.

Sofern zu einem Problemfeld nicht eine bestehende Anlage ergänzt und überarbeitet, sondern eine vollständig neue zu verfassen ist, müssen ggf. der Umfang der Literaturrecherchen und die Risikoanalyse ausgedehnt werden. Prinzipiell ist jedoch der Ablauf – wie im Fließschema dargestellt – gleich. Bei der Erstellung neuer Empfehlungen und Anlagen wird entweder auf systematische Übersichtsarbeiten zurückgegriffen oder diese ggf. erstellt oder in Auftrag gegeben. Ziel dieses Verfahrens ist die Reduzierung systematischer Fehler bei der Suche, Identifizierung, Auswahl, Bewertung, Zusammenfassung und Interpretation aller relevanten Studien zu einem bestimmten Thema.

Neben der Festlegung von Prämissen und Zielen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention wurde ein Prioritätenkatalog vorrangig zu bearbeitender Themenbereiche bzw. vorrangig zu überarbeitender Anlagen erstellt. Zur Bearbeitung der entsprechenden Themengebiete wurde die Bildung von Arbeitsgruppen beschlossen. Diese stehen unter Leitung eines Kommissionsmitglieds, der weitere, für die jeweilige konkrete Fragestellung in besonderer Weise ausgewiesene Experten in die Arbeitsgruppe beruft. Seit 1997 wurden bislang neun verschiedene Arbeitsgruppen berufen (Tabelle 4).

Die neu berufene Kommission hat seit 1998 folgende Empfehlungen veröffentlicht:

- Kommentar zur Anlage zu Ziffer 4.3.4 „Anforderungen der Hygiene an die funktionelle und bauliche Gestaltung von Einheiten für Intensivmedizin"; Abmessung für Krankenräume;
- Anforderungen der Hygiene in der Zahnmedizin
- Infektionsprävention beim Transport von Patienten mit offener Lungentuberkulose
- Empfehlungen zum Vorgehen bei der Verlegung von Patienten, die mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) infiziert oder besiedelt sind
- Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziierter Harnwegsinfektionen.

Fertiggestellt und verabschiedet bzw. im Anhörungsverfahren befinden sich folgende Empfehlungen:

- Liste der Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (gemäß E-IfSG § 23 Abs. 1)
- Mitteilung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen in Krankenhäusern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens
- Anforderungen der Hygiene an die funktionell-bauliche Gestaltung von Operationsabteilungen, von Einheiten für kleine operative Eingriffe sowie Untersuchungs- und Behandlungsräumen für operative Fachgebiete

- Anforderungen an die Händehygiene;
- Prävention der nosokomialen Pneumonie.

In Bearbeitung bzw. in Vorbereitung befinden sich derzeit Empfehlungen zur

- Infusionstherapie und Katheterisierung von Gefäßen
- Neubearbeitung der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (Basisrichtlinien)
- Surveillance nosokomialer Infektionen
- Untersuchung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen
- Anforderung an die Aufbereitung von Medizinprodukten.

Bei allen Arbeiten hat das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene durch seine Mitwirkung und Anhörung maßgeblich die Arbeit der Kommission unterstützt.

Schlußbemerkung

Prävention, Surveillance und Kontrolle müssen stets dem neuesten wissenschaftlichen Kenntnisstand angepaßt sein, das methodische Instrumentarium muß fortlaufend verfeinert werden. Die wissenschaftliche Untersuchung und Evaluierung darf jedoch niemals Selbstzweck sein, sondern muß den Prämissen der Krankenhaushygiene – Schutz von Patient und Personal vor vermeidbaren Gesundheitsgefahren – dienen. Erfolge bei der Verhütung von Gesundheitsschäden und der Vermeidung der Weiterverbreitung von Infektionen, insbesondere durch Antibiotika-resistente Mikroorganismen, sind das entscheidende Maß im internationalen Wettbewerb um die besten Strategien für einen wirksamen Gesundheitsschutz und eine wirksame Gesundheitsförderung.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (1976) **Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention.** Gustav Fischer, Stuttgart
2. NN (1989) **Grundsätze und Maßnahmen zur Optimierung der Hygiene in den Krankenhäusern – DKG – Vorstandsbeschluß.** Das Krankenhaus 91: 607–608
3. von Nussbaum M (1875) **Listers große Erfindung.** Ärztl Intelligenzblatt 5: 41–44
4. Statistisches Bundesamt (1996) **Statistisches Jahrbuch 1996 für die Bundesrepublik Deutschland.** Metzler-Poeschel, Stuttgart
5. Weinstein RA (1998) **Nosocomial infection update.** Emerg Inf Dis 44: 416–420
6. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A (1999) **The economic impact of staphylococcus aureus infection in New York city hospitals.** Emerg Inf Dis 5: 9–17
7. NN **Mitteilung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen.** Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI – im Druck befindlich
8. Schmitz J, Verhoef J, Idel H, Hadding K, Heinz HP, Jones ME (1999) **Impact of hygienic measures on the development of methicillin-resistance among staphylococci between 1991 and 1996 in an university hospital.** J Hosp Infect 41: 237–239
9. Schweitzer S, Billig J (1999) **MRSA-Infektion auf einer Intensivabteilung.** Epid Bull 6/99, 195–196
10. Barrett SP, Mummery RV, Chattopadhyaj B (1998) **Trying to control MRSA causes more problems than it solves.** J Hosp Inf 39: 85–93
11. Lovett LL, Massanari RM (1999) **Role of surveillance in emerging health systems: measurement is essential but not sufficient.** Am J Inf Control 27: 135–140
12. Gastmeier P, Sohr G, Geffers C, Koch J, Rüden H, Nassauer A, Daschner F (1998) **Identifikation von krankenhaushygienischen Problemen durch Infektionsstatistiken. Erste Ergebnisse eines Surveillance-Systems für Intensivstationen.** InfFo: 1/98, 19–21
13. Scheckler WE, Brunhall D, Buck AS et al. (1998) **Requirements for infrastructure and esential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus Panel report.** Am J Infect Control 26: 47–60
14. Exner M, Harke H-P, Gundermann KO (1999) **Präventionsstrategien in der Krankenhaushygiene – Die Notwendigkeit einer Harmonisierung in Europa oder: Welcher ist der beste Weg nach Rom?** Hyg Med 24: 12–20
15. NN (1994) **Kontrolle der Biokontamination. Teil 1: Grundlagen und Bestimmungen kritischer Kontrollpunkte in Risikozonen.** pr EN: 1632–1
16. Martone WJ (1998) **Spread of Vancomycin-resistant Enterococci: Why did it happen in the United States.** Infect Control Hosp Epidemiol 19: 539–545
17. Goossens H (1998) **Spread of Vancomycin-resistant Enterococci. Differences between the United States and Europe.** Infect Control Hosp Epidemiol 19: 546–551
18. NN (1992) **A framework for assessing the effectiveness of disease and injury prevention.** MMWR 41: RR-3
19. Schumacher W, Meyn E (1992) **Bundesseuchengesetz; Neue kommunale Schriften 43–4**, überarbeitete Auflage. Deutscher Gemeindeverlag
20. Gaynes RP, Horan TC (1996) **Surveillance of nosocomial infections.** In: Mayhall CG (ed) Hospital epidemiology and infection control. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1017–1031
21. Weber DJ, Rutala WA (1997) **Role of environmental contamination in the transmission of Vancomycin-resistant Enterococci.** Inf Control Hosp Epidemiol 18: 306–309
22. NN (1995) **Recommendations for preventing the spread of Vancomycin-resistance – recommendations of the hospital infection control practices advisory committee (HICPAC).** MMWR 44: RR-12
23. Yu VL (1998) **Resolving the controversy on environmental cultures for Legionella: A modest proposal.** Inf Control Hosp Epidemiol 19: 893–897
24. Rüden H, Daschner F (1998) **Umgebungsuntersuchungen im Krankenhaus. Stellungnahme des NRZ für Krankenhaushygiene auf Anfragen.** InfFo III + IV 98: 83–84
25. NN (1999) **Incidence of foodborne illnesses: preliminary data from the foodborne diseases active surveillance network (food net) United States 1998.** MMWR 48: 189–195
26. Underwood MA, Pirwitz S (1999) **APIC guidelines committee: Using science to guide practice.** Am J Inf Control 27: 141–144
27. Scriba PC (1999) **Immer dringender: Evaluation von Gesundheitszielen und Leitlinien.** Dtsch Ärztebl 96: C-636–638, A-910–914
28. Xelou A, Kostoric-Cilic L, Ollenschläger G (1999) **Nutzermanual zur Checkliste: „Methodische Qualität von Leitlinien". Zentralstelle der deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin.** 1. Version
29. Exner M, Kistemann T **Bedrohung durch Infektionskrankheiten? Risikoeinschätzung und Kontrollstrategien aus Sicht des Öffentlichen Gesundheitswesens.** Dtsch Ärzteblatt (im Druck)
30. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (1998) **Anforderungen an die Hygiene in der Zahnmedizin.** Bundesgesundheitsbl 41: 363–369
31. Tablan OC et al. (1994) **Guideline for prevention of nosocomial pneumonia.** Inf Control Hosp Epidem 15: 587–62

Hrsg.: Stiftung Neocortex CD-ROM
Internet-Adressen Medizin.
Search offline – find online CD-ROM

Version 2.0. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber 1999. (ISBN 3-456-83194-3), DM 68,-, jährliches Update (bei Nachweis des Kaufs im Vorjahr, ISBN 3-456-82925-6), DM 49,80

Masse statt Klasse

Unter dem einleuchtenden Werbespruch „search offline – find online" präsentiert die Stiftung Neocortex der Medizinischen Fakultät der Universität Basel über den renommierten Verlag Hans Huber eine beeindruckend große Zahl medizinischer Internetadressen auf einer CD-ROM. Eingebunden in eine Datenbankstruktur soll der Zugriff auf über 24.000 URLs das mitunter nervige Suchen im Internet umgehen und Medizinern einen zielgerichteten und effizienten Zugriff auf relevante Informationen ermöglichen. Der auf der CD-ROM zu findende „Readme-Text" erläutert u.a., daß als Datenbanksoftware Filemaker 4.0 gewählt wurde. Da es sich bei FileMaker um eine auf Macintosh-Computern entstandene Software handelt, ist es enttäuschend, daß auf der Hülle der CD-ROM als Systemvoraussetzung nur Windows-Computer genannt werden. Dies in einer Zeit, wo Hybrid-CDs längst zum Standard renommierter Herausgeber gehören. Leider sollte dies nicht die einzige Enttäuschung beim Ausprobieren von Neocortex bleiben.

Nach dem Starten von Neocortex auf einem etwas älteren 486er Rechner präsentiert sich das Programm in klarer Übersichtlichkeit. Die Felder „Topic", „Title" und „URL" zeigen die zu jedem Datensatz gehörenden Inhalte und werden ergänzt durch Navigationstasten und Such- und Buchzeichenfunktionen. Der „Mausklick" auf die URL-Taste sollte eigentlich einen Internetbrowser starten und hierdurch eine direkte Verbindung zu der jeweiligen Adresse im Internet herstellen, was aber auch nach mehrmaligen „Klicken" nicht gelingt. Des Rätsels Lösung findet sich in einem nicht zu Neocortex gehörenden FileMaker-Handbuch. Die zum Starten des Internets notwendigen Script-Befehle existieren leider nicht in den Versionen Windows 3.1x und Windows für Workgroups. Auf der Hülle der CD-ROM steht allerdings als Systemvoraussetzung Windows ab 3.11. Ein Hinweis darauf, daß die elementarste Funktion der Datenbank, nämlich der direkte Wechsel aus der „Search-offline-Funktion" in die „Find-online-Funktion" nicht bei allen Windows-Versionen funktioniert, wäre an dieser Stelle sinnvoll und ehrlich gewesen. Aber warum sollte man kauffreudige bzw. zahlungswillige Kunden vor der Ausgabe von DM 68.- warnen?

Doch zurück zur Funktionalität der Datenbank. Die Suchfunktion bietet für das Feld „Topic" eine sich automatisch einblendende Auswahlliste. 90 Einträge von „Aerospace Medicine" bis hin zu „Virtual Reality in Medicine" katalogisieren die Bandbreite der medizinischen Themengebiete. Schon ein erstes Überfliegen der Topics bringt aber erhebliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer solchen Systematik. Für jeden nachvollziehbar dürften beispielsweise die Zuordnungs- und Abgrenzungsschwierigkeiten sein, für die Suche nach einer umweltmedizinischen Einrichtung sich zwischen „environmental medicine", „public health", oder „ national and international institutes" als Suchkategorie zu entscheiden. An Beispielen wie der Eingruppierung der Internetseite „Poisons Information Database" unter dem Topic „Sites" und nicht unter dem Topic „Databases" signalisieren selbst die Hersteller von Neocortex leichte Handhabungsschwierigkeiten hinsichtlich der eigenen Zuordnungssystematik. Schon nach wenigen Minuten orientierender Suchabfragen wird ein weiteres Problem sichtbar. Wer erwartet hat, daß ein für den deutschsprachigen Markt konzipiertes elektronisches Nachschlagewerk auch wichtige medizinische Ansprechpartner bzw. medizinische Informationsquellen aus diesem Sprachraum beinhalten würde, muß sich leider seinen kleinkarierten Horizont vorführen lassen. Noch nicht einmal 300 Web-Adressen werden gefunden, wenn man die Suche durch die im Programm nicht vorgesehene, aber unter Anwendung einfacher Filemaker- und Internetkenntnisse sich logischerweise anbietende Einengung der URLs auf „.de/" (Deutsche Web-Seiten) und auf „.ch/" (Schweizer Web-Seiten) durchführt. Dafür zeigen ca. 24.000 Internet-Adressen aus der ganzen Welt, wo die für Ärzte anscheinend relevanten medizinischen Informationen zu finden sind.

Wie engstirnig auch zu glauben, daß unter dem Topic „AIDS" etwa so nebensächliche Auflistungen wie Betroffeneninitiativen oder Selbsthilfegruppen aus der Region für den Arzt im Umgang mit betroffenen Patienten eine hilfreiche Unterstützung sein könnten. Viel interessanter ist es sicherlich, einem Patienten nun endlich die lange gesuchte Information bieten zu können, wo das Präventionsprogramm für spanischsprechende bisexuelle Latinos zu finden ist (http://www.epibiostat.ucsf.edu/capsweb/projects/hlsindex.html).

Möglicherweise einmal für Medizin-Historiker interessant sind Veranstaltungshinweise wie beispielsweise auf das Programm der internationalen AIDS-Konferenz vom 7.–12. Juli 1995. Beeindruckend auch die wilde Mischung qualitativ sehr heterogener Internetadressen. Ohne die Möglichkeit der differenzierten Suche bzw. Einschränkung werden Homepages (Begrüßungs- oder Einstiegsseiten), Veranstaltungshinweise, Hinweise auf andere Internetadressen (Hyperlinks) Volltextdokumente etc. als Treffer aufgelistet. Die Anfangs noch als positiv empfundene Übersichtlichkeit durch die Reduzierung des Informationsgehaltes auf die drei sichtbaren Datenbankfelder „Topic", „Title" und „URL" wird möglicherweise bei Datensätzen wie z.B. „Topic: AIDS", „Title: POZ" und „URL: www.poz.com" bezüglich des Erkennens des Informationswertes die Ärzteschaft vor nicht unerhebliche intellektuelle Anforderungen stellen. Was an diesem Beispiel sichtbar wird, ist der Einsatz dummer Suchroboter und automatischer und ungeprüfter Übernahme von Internettexten. Der Anspruch, durch die CD-ROM bzw. durch die datenbankgestützten Informationen mehr Transparenz im Chaos des Internet herzustellen, ist auf diesem Wege nicht realisierbar. Es hätte der Suchfunktion gut getan, auf eine unter Einbeziehung des menschlichen Verstandes erstellte inhaltliche Kurzbezeichnung im Feld „Title" zuzugreifen. Dann hätten die Nutzer die Chance gehabt, schnell und zielsicher relevante Informationsquellen zu finden. Dies hätte aber vorausgesetzt, sich alle URLs auch anzusehen. Das Prüfen von URLs hätte einen weiteren Vorteil gehabt, nämlich der Vermeidung der Fehlermeldung 404 (requested information is unavailable; failed to connect to server). Immer wieder finden sich diese Hinweise auf längst nicht mehr existierende oder an anderer Stelle zu findende Internetadressen. Es kann sicherlich nicht die Verantwortung für die im Internet ständig stattfindenden Veränderungen bei den URLs einseitig auf den Herausgeber der CD-ROM verlagert werden. Ein Beispiel zeigt aber das Ausmaß des mangelnden Fingerspitzengefühls für diese Problematik seitens der Hersteller. So findet sich unter dem Topic „Sites" gleich zweimal im Feld „Title" der Eintrag „health online service" und im Feld „URL" die Adresse „hos.de". Der Sprung über die URL-Taste in das Internet landet allerdings bei der Firma HOS in Erkelenz (Computersysteme GmbH). Bereits im Herbst 1997 hatte Burda seinen Health online service in www.multimedica.de umbenannt. Der Zeitraum bis zum Erscheinen der CD-ROM (Januar 1999) sollte also ausreichen, um solche Fehler zu entdecken. Ein letztes Beispiel soll abschließend die Halbherzigkeit dieses Produktes aufzeigen. Für jeden Arzt eine nach wie vor unersetzliche Informationsquelle sind Fachzeitschriften. Sowohl unter dem Topic „Electronic Publications" als auch unter „Medical Libraries and Publishers" sind wieder einmal tausende von Hinweisen aus der ganzen Welt zu finden. Die elektronische Zeitschriftenbibliothek der Uni Regensburg sucht man allerdings vergebens (http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml). Dort werden in absolut vorbildlicher Art unter der Rubrik „Medizin" hunderte von Fachzeitschriften von „Abdominal Imaging „ bis „Zygote" mit klaren Hinweisen aufgelistet, wo sie im Internet zu finden sind und ob sie im Volltext frei zugänglich oder nur für Abonnenten elektronisch verfügbar sind. Solch eine Adresse darf in einer Sammlung nicht fehlen. Dies ist nur eine kleine Auflistung der zu kritisierenden Punkte, die sich bereits bei einfacher Beschäftigung mit dem Produkt ergeben.

Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß an mehreren Stellen im Internet kleinere aber weitaus praxisgerechtere „Hyperlinksammlungen" von engagierten Ärzten frei verfügbar für Kollegen zur Verfügung gestellt werden. Das Urteil Masse statt Klasse beschreibt das Produkt kurz und bündig. Ohne Einfluß auf die Beurteilung des Produktes blieb die Erkenntnis, daß alle 3500 Internetseiten des Robert Koch-Instituts wohl ohne Interesse für die Ärzteschaft zu sein scheinen, denn davon ist nicht eine einzige unter den 24.000 Links zu finden.

U. Kaiser (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 803-805 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

♦ HBV-Resistenzentwicklung unter Behandlung mit Nukleosidanaloga

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis B-Virusinfektion beruhte bislang auf der Behandlung mit Interferon alpha. Diese Behandlung ist leider bei der Mehrheit der Patienten nicht erfolgreich. In den letzten Jahren wurde festgestellt, daß auch eine Reihe von Nukleosidanaloga die HBV-Replikation zu hemmen vermag. Die meisten Erfahrungen liegen bislang mit dem in der HIV-Therapie verwendeten Lamivudin vor, aber auch Adefovir, Dipivoxil, Lobucavir und Penciclovir zeigen in vitro und in vivo Wirksamkeit gegen HBV. Wie bis vor wenigen Jahren in der HIV-Therapie werden die Substanzen zur Unterdrückung der HBV-Replikation oft in Monotherapie oder in einer Zweifachkombination mit Interferon eingesetzt. Ebenso wie in der HIV-Therapie muß damit gerechnet werden, daß sich bei einem Einsatz antiviraler Medikamente, durch den die Virusreplikation nicht vollständig unterdrückt wird, Resistenzen gegen die eingesetzten Substanzen entwickeln. Eine solche Resistenzentwicklung von HBV wird bereits gegen das schon breiter in der Therapie eingesetzte Lamivudin beobachtet.

Japanische Wissenschaftler untersuchten, inwiefern die Resistenzentwicklung von HBV gegen Lamivudin auch zur Kreuzresistenz gegen Adefovir, Lobucavir und Penciclovir führt. Dazu wurde die vollständige DNS von HBV-Wildtyp und Lamivudin-resistentem HBV in menschliche Hepatomzellen transfiziert und die Replikation der DNS in Gegenwart der anderen Nukleosidanaloga gemessen. Die Vermehrung der DNS mit der Lamivudin-Resistenzmutation wurde durch Adefovir und Lobucavir weiterhin signifikant, aber nicht vollständig gehemmt. Keine Wirksamkeit in diesem Nachweissystem zeigte Penciclovir, was aber damit zusammenhängen kann, daß in dem Assay eine einsträngige replikative Zwischenform von HBV gemessen wird, nicht die kovalent geschlossene, zirkuläre Form. Es könnte sein, daß Penciclovir nur die Bildung der zirkulären Form inhibiert, der verwendete Assay also ungeeignet ist.

Die Untersuchungsergebnisse lassen erwarten, daß Adefovir und Lobucavir, evtl. auch Penciclovir, auch noch mit Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden können, wenn sich eine Lamivudinresistenz bereits entwickelt hat. Sinnvoller dürfte es aber sein, ähnlich wie in der HIV-Therapie, antiviral wirksame Substanzen gegen HBV mit unterschiedlichen Resistenzprofilen von Anfang an in Kombination einzusetzen, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern oder möglichst lange hinauszuzögern. Einen möglichen weiteren Ansatz zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion könnte eine „Immuntherapie" mit HBV-Impfstoff darstellen. In einer noch andauernden multizentrischen französischen Studie zur „therapeutischen Impfung" von HbsAg-Carriern konnte bei einem Teil der Studienteilnehmer eine durch die Vakzine induzierte Immunantwort gegen HBV-Hüllantigene und ein Rückgang der Virämie registriert werden. Ein Einfluß der Vakzinierung auf die Virämie konnte nur bei den Studienteilnehmern beobachtet werden, bei denen die Impfung eine proliferative Antwort von Envelope-spezifischen CD4-T-Zellen induzierte.

Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Lan K-H, Yoshida H, Carrilho FJ, Omata M (1999) **Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors.** J Clin Invest 103: 1635–1640

Couillin I, Pol S, Mancini M, Driss F, Bréchot C, Tiollais P, Michel ML (1999) **Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: Induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens.** JID 180: 15–26

♦ Herpes simplex – neutralisierende Antikörper für Impfschutz nicht ausreichend

Die Hoffnung auf eine baldige Verfügbarkeit eines Impfstoffes gegen Genitalherpes (Herpes Simplex Virus Typ 2) muß vorerst begraben werden. Zwei randomisierte und Plazebo-kontrollier-

te Impfstoff-Wirksamkeitsstudien mit einer rekombinanten Subunit-Vakzine erbrachten ein enttäuschendes Ergebnis: obwohl während der ersten Monate der Impfstudie die mit dem Impfstoff geimpften Teilnehmer sich in geringerem Umfang mit HSV-2 neu infizierten als die Teilnehmer in der Kontrollgruppe, war der Schutzeffekt über den gesamten Untersuchungszeitraum minimal. Die Neuinfektionsrate in der Plazebogruppe betrug 4,6 pro hundert Personenjahre, in der Impfstoffgruppe 4,2. Die weitere Beobachtung der Infizierten aus der Impfstoffgruppe ergab auch keine Hinweise auf eine Abschwächung der klinischen Symptomatik oder eine Verlängerung der Intervalle zwischen den Erkrankungsrezidiven. Der Mißerfolg der Impfung läßt sich nicht auf eine mangelnde Immunogenität des Impfstoffes zurückführen. Der Impfstoff, welcher Antikörper gegen die beiden größeren HSV-2-Hüll-Glykoproteine gB_2 und gD_2 induziert, war hinsichtlich der Antikörperinduktion sehr erfolgreich. Die Geimpften, die sich trotz Impfung infizierten, wiesen keine ungewöhnlich schwache Antikörperantwort auf. Das Versagen des Impfstoffes muß daher andere Ursachen haben.

Bei dem geprüften Impfstoff handelt es sich um eine rekombinante Subunit-Vakzine, die intramuskulär in Form einer dreimaligen Grundimmunisierung (0, 1 und sechs Monate) verabreicht wurde. Antikörper wie die, welche durch den Impfstoff induziert werden, sind in experimentellen Tiermodellen durchaus in der Lage, intravenös gegebenes Virus zu neutralisieren und eine Erkrankung (nicht aber eine Infektion!) zu verhindern. Offensichtlich ist aber die Aussagekraft dieser experimentellen Tiermodelle begrenzt. Die HSV-2 Infektion des Menschen ist eine über die Schleimhäute erworbene Infektion, bei der das HSV-2 neuronale Zellen infiziert und in diesen eine latente Infektion etabliert. Eine systemische Virämie kommt nur selten bei Neugeborenen oder immunsupprimierten Patienten vor. Hingegen kommt es häufig zu lokalen Reaktivierungen, in deren Verlauf es zur periodischen Virusausscheidung kommt. Offenbar bedarf es mehr als der Serumantikörper, um die Etablierung einer HSV-Infektion und deren periodische Reaktivierung zu verhindern. Nach diesem Fehlschlag wird man über neue Impfstoffe und Impfstrategien nachdenken müssen. Zu denken wäre zum einen an Impfstoffe, die neben einer Antikörperantwort auch die zelluläre Immunität stimulieren (z.B. abgeschwächte Lebendimpfstoffe oder DNS-Impfstoffe), zum anderen an Impfstoffe, die gezielter die Immunantwort in den Schleimhäuten stimulieren.

Corey L, Langenberg AGM, Ashley R et al. (1999) **Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection.** JAMA 282: 331–340

Mascola JR (1999) **Herpes simplex virus vaccines – why don't antibodies protect?** JAMA 282: 379–380

♦ Zidovudin-Inkorporation in Leukozyten-DNS intrauterin exponierter Kinder

Obwohl Zidovudin seit mehreren Jahren erfolgreich zur Reduktion der Mutter-Kind-Übertragungsrate von HIV eingesetzt wird, ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Exposition gegenüber Nukleosidanaloga langfristig zu einer erhöhten Krebserkrankungsrate bei den exponierten Kindern führen könnte. In Tiermodellstudien ist Zidovudin in hohen Dosierungen karzinogen, oft sind solche Befunde aber nicht auf den Menschen übertragbar. Die vier- bis fünfjährige Nachbeobachtung exponierter Kinder hat bislang zwar keinen Hinweis auf eine erhöhte Krebsinzidenz erbracht, aber die Beobachtungszeiten sind noch zu kurz, um Entwarnung geben zu können. Grund zur Sorge gibt eine Untersuchung, bei der die Inkorporation von ZDV in die DNS von Blutleukozyten bei exponierten Kindern und bei behandelten Erwachsenen gemessen wurde. Bei 86% der behandelten Erwachsenen war ZDV in Leukozyten-DNS nachweisbar, es bestand eine schwache Korrelation zwischen Dauer der Behandlung und Intensität des Nachweises. Bei den intrauterin ZDV-exponierten Kindern war in 64% der Fälle ZDV in der DNS von Leukozyten aus Nabelschnurblut nachweisbar, ohne daß sich die Intensität des Nachweises mit der Dauer der intrauterinen Exposition korrelieren ließ. Auch ließ sich ZDV nicht in allen Fällen, in denen es in kindliche Leukozyten-DNS inkorporiert wurde, auch in den Leukozyten der Mutter nachweisen, so daß von einer interindividuellen Variabilität des Ausmaßes der Inkorporation ausgegangen werden muß.

Es ist nicht klar, welche klinischen Konsequenzen dieser Befund hat. Die Inkorporation von Nukleosidanaloga in die DNS einer Zelle ist eine notwendige, aber nicht ausreichende Bedingung für eine medikamenteninduzierte Karzinogenese. Es gibt durchaus DNS-Reparaturmechanismen, mit Hilfe derer inkorporierte Nukleosidanaloga wieder entfernt werden können. Letztlich bedarf es also eines Langzeit-Follow-ups einer großen Zahl exponierter Personen, um die Frage eines eventuellen karzinogenen Risikos der Nukleosidanaloga-Behandlung zu klären.

Olivero OA, Shearer GM, Chougnet CA, Kovacs AAS, Landay AL, Baker R et al. (1999) **Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero.** AIDS 13: 919–925

♦ Nevirapin zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung

Eine vergleichende Studie in Uganda hat ergeben, daß mit dem nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitor Nevirapin die HIV-Transmissionrate von Mutter zu Kind ähnlich effektiv und deutlich kostengünstiger als mit Zido-vudin-Kurzzeitprophylaxen verringert werden kann. An der von den USA gesponsorten Studie nahmen 600 HIV-infizierte schwangere Frauen teil. Die Hälfte erhielt Zidovudin ab Beginn der Wehen bis zur Entbindung, und die Neugeborenen wurden noch eine Woche lang weiterbehandelt. Die andere Hälfte der Schwangeren nahm eine 200 mg-Dosis Nevirapin zu Beginn der Wehen, und die Neugeborenen bekamen ebenfalls eine Dosis (2 mg/kg), die innerhalb der ersten drei Tage nach der Entbindung verabreicht wurde.

Die vorläufige Bestimmung der Übertragungsrate nach 14 bis 16 Wochen ergab in der Zidovudin-Kurzzeitprophylaxegruppe eine Rate von 25%, verglichen mit einer Rate von 13% in der Nevirapin-Gruppe. Aus bisherigen Erfahrungen würde man ohne medikamentöse Prophylaxe und bei vaginalem Entbindungsmodus eine Übertragungsrate von ca. 25 bis 35% erwarten müssen. Aus anderen Zidovudin-Prophylaxe-Studien, in denen eine etwas längere Medikamentengabe sowohl an die Schwangere (ab der 14. bzw. ab der 32. Schwangerschaftswoche) als auch an das Neugeborene (vier bzw. sechs Wochen) erfolgte, wurden Übertragungsraten von 8 bis 12% berichtet (meist bei nichtstillenden Müttern). Die sehr einfache und billige Nevirapin-Prophylaxe mit zwei Medikamentendosen würde demnach von der Wirksamkeit her etwa den Zidovudin-Prophylaxen von mittlerer Dauer (ab der 32. SSW bis vier Wochen nach Entbindung) entsprechen, wäre jedoch deutlich einfacher handhabbar und erheblich billiger. Hauptursache für die gute Wirksamkeit von Nevirapin in diesem Zusammenhang dürfte die lange Halbwertzeit der Substanz vor allem beim Neugeborenen sein. Man darf auf die Ergebnisse des weiteren Follow-up bei den überwiegend gestillten Kindern und die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse gespannt sein. Die vorläufigen Zwischenergebnisse der Studie wurden vor kurzem in der Fachzeitschrift Lancet publiziert.

News – Science and medicine (1999) **Low-cost drug cuts perinatal HIV-transmission.** Lancet 354 (24.7.)

Guay LLA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, et al. (1999) **Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child-transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised tiral.** Lancet 354: 795–802

♦ HIV-Übertragung durch Stillen – überraschende neue Befunde

Die Möglichkeit einer Übertragung von HIV über die Muttermilch ist seit langem bekannt und wird als eine der Hauptursachen für die unterschiedlichen Mutter-Kind-Übertragungsraten in Industrie- und Entwicklungsländern angesehen. In den Industrieländern wird HIV-infizierten Müttern wegen des Übertragungsrisikos dringend empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen. In Entwicklungsländern, wo die überwiegende Mehrzahl der Mutter-Kind-Übertragungen erfolgt, kann ein solcher Rat nicht so einfach gegeben werden, weil meist keine gefahrlosen Alternativen zum Stillen zur Verfügung stehen und bei künstlicher Babynahrung zum einen das Problem besteht, daß das zur Zubereitung verwendete Wasser kontaminiert sein kann und dadurch Durchfallerkrankungen übertragen werden, zum anderen fehlen den Neugeborenen dann die mütterlichen Immunglobuline, die sie gegen eine Reihe von Infektionserregern schützen. Das Risiko der HIV-Übertragung durch Stillen verschärft sich zudem angesichts der Möglichkeiten, durch eine Kurzzeitchemotherapie mit antiretroviralen Substanzen um den Geburtszeitpunkt die Übertragungsrate deutlich zu senken.

Eine soeben publizierte südafrikanische Studie erbrachte nun hinsichtlich des HIV-Übertragungsrisikos beim Stillen ein unerwartetes und überraschendes Ergebnis. Der eigentliche Zweck der Studie war die Prüfung der Wirksamkeit einer Vitamin A-Substitution bei den Müttern auf die HIV-Übertragungsrate. Eine Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten erfolgte nicht. Alle teilnehmenden Schwangeren wurden über das Risiko einer HIV-Übertragung durch Stillen, aber auch über die vorteilhaften Effekte des Stillens aufgeklärt und mußten letztlich selbst entscheiden. Ob gestillt und wann abgestillt wurde, wurde sorgfältig dokumentiert. Der Infektionsstatus der Neugeborenen wurde wiederholt an Hand von Blutproben bestimmt, die am Tag nach der Geburt, nach einer Woche, nach sechs Wochen, nach drei Monaten und dann weiter in dreimonatigen Abständen bis zum Alter von 15 Monaten abgenommen wurden. Die Auswertung führte zu einem überraschenden Ergebnis:

Die Kinder, die drei Monate oder länger ausschließlich gestillt wurden, wiesen keine höhere Übertragungsrate auf als die Kinder, die überhaupt nicht gestillt wurden (14,6% bzw. 18,8% im Alter von drei Monaten). Eine erhöhte Übertragungsrate wiesen dagegen die Kinder auf, die unterschiedlich ernährt wurden, also sowohl Muttermilch als auch künstliche Babynahrung erhalten hatten (24,1%). Es sieht sogar so aus, als könnte das ausschließliche Stillen noch einen zusätzlichen protektiven Effekt haben, da die Übertragungsrate sogar noch niedriger war als bei den gar nicht gestillten Kindern. Die Autoren des Studienberichtes vermuten, daß Kontaminationen und Allergene bei den gemischt ernährten Kindern zu Darminfektionen und zur Stimulierung des intestinalen Immunsystems führen, was die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV erhöhen könnte. Außerdem führten Wachstumsfaktoren in der Muttermilch zu einer schnelleren Reifung des Darmepithels bei den Kindern, welches dadurch eine wirksamere Barriere gegen Viren bilden könne.

Die potentiellen Konsequenzen dieser Beobachtung sind weitreichend: falls ausschließliches Stillen des Neugeborenen kein erhöhtes Übertragungsrisiko birgt, wäre dies einfacher zu propagieren und durchzusetzen, als ein Ersatz des Stillens durch künstliche Säuglingsnahrung oder gar eine längere medikamentöse Prophylaxe zur Verhinderung einer HIV-Übertragung. Es ist daher außerordentlich wichtig, diese Befunde in weiteren Studien so schnell wie möglich zu überprüfen.

Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM et al. (1999) **Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study.** Lancet 354: 471–476

Newell ML (1999) **Infant feeding and HIV-1 transmission.** Lancet: 354: 442–443

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 806–809 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziierter Harnwegsinfektionen*

Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut

Harnwegsinfektionen zählen mit einem Anteil von 30 bis 40% zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und sind in bis zu 90% mit einem Katheter [1–7], in 10% mit einem urologisch-endoskopischen Eingriff ursächlich assoziiert [1, 7, 8]. Jede transurethrale Instrumentation kann eine intrakanalikuläre und durch Urothelverletzungen eine hämatogene oder lymphogene Invasion von Mikroorganismen ermöglichen. In Deutschland erhalten 12,6% aller Krankenhauspatienten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes einen Blasenverweilkatheter [9]. Die tägliche Inzidenz einer neu erworbenen Bakteriurie bei transurethral katheterisierten Patienten liegt zwischen 3 und 10%, so daß nach 30 Tagen bei der Mehrheit der Patienten eine Bakteriurie nachzuweisen ist [7]. Somit ist der Dauerkatheter einer der bedeutendsten Risikofaktoren einer Urethritis mit der Möglichkeit des Entstehens einer Prostatitis, Epididymitis und Harnröhrenstriktur, sowie einer Zystitis, Pyelonephritis, Bakteriämie und Urosepsis. Letztere ist auch heute noch mit einer hohen Letalität vergesellschaftet [10]. Die Prävention nosokomialer Harnwegsinfektionen ist daher nicht nur von großer individueller, sondern auch sozio-ökonomischer Bedeutung.

Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf den Guidelines der Centers for Disease Control, CDC, (1981) [11], der Richtlinie des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes, jetzt Robert Koch-Institutes (RKI) in Berlin, (1986) [12] sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (1998) [13] und wurden unter Einbeziehung des Nationalen Referenzzentrums für Krankenhaushygiene erstellt [14]. Wissenschaftliche Erkenntnisse aus den letzten Jahren wurden berücksichtigt. Die Kategorisierung erfolgte in Anlehnung an die Vorschläge der CDC und gemäß den Festlegungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention in die Kategorien I A, I B, II, III [15]. Die Kategorisierung beruht auf der jeweiligen wissenschaftlich begründeten Beweiskraft, theoretischer Begründung, Anwendbarkeit, Praktikabilität und entsprechenden ökonomisch-ökologischen Auswirkungen [16].

1 Personal

Katheterisierungen dürfen nur von Personen durchgeführt werden, die mit der korrekten Indikationsstellung, Technik und den Erfordernissen der Aseptik und Antiseptik sowie der Katheterhygiene vertraut sind (Kategorie I B) [17, 18].

Regelmäßige Schulungen – auch in der Erkennung Katheter-assoziierter Komplikationen – und praktisches Training sind erforderlich (Kategorie I B) [19].

2 Blasenverweilkatheter

Blasenverweilkatheter dürfen nur nach strenger Indikationsstellung gelegt werden und sind frühest möglich wieder zu entfernen (Kategorie I B) [11].

Für bestimmte Patienten kommen statt eines transurethralen Blasenverweilkatheters alternative Methoden zur Anwendung [13, 20, 21]. Suprapubische Blasenverweilkatheter sollten zur Umgehung der Harnröhre bei längerfristig Katheterisierten (>5 Tage) und nach größeren operativen Eingriffen unter Beachtung der Kontraindikationen [22] bevorzugt werden (Kategorie I B) [23–27]. Hierbei handelt es sich um eine vom Arzt durchzuführende Maßnahme. Bei Kurzzeitdrainage (≤5 Tage) kann alternativ zwischen transurethralem Blasenverweilkatheter, suprapubischem Blasenverweilkatheter oder streng aseptischem, intermittierendem Einmalkatheterismus gewählt werden (Kategorie I B) [28].

Bei Anwendung eines transurethralen Blasenverweilkatheters können bei einer zu erwartenden Kurzzeitdrainage

* Diese Empfehlungen wurden im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch-Institutes in Berlin bearbeitet von:
J. Martius, Leiter der Arbeitsgruppe (Agatharied), P. Brühl (Bonn), M. Dettenkofer (Freiburg), U. Hartenauer (Berlin), S. Niklas (Darmstadt), H.-J. Piechota (Münster).

(≤5 Tage) Latexkatheter verwendet werden, sofern eine Latexallergie ausgeschlossen ist (Kategorie II) [29–32].

Bei einer längerfristigen Blasendrainage sollten Vollsilikonkatheter bevorzugt werden (Kategorie I B) [33, 34].

Die Anwendung antimikrobiell beschichteter Blasenverweilkatheter zur Infektionsprophylaxe wird kontrovers diskutiert. Sie kann daher derzeit nicht empfohlen werden (Kategorie III) [35–40].

3 Händehygiene und Händedesinfektion

Vor und nach jeder Manipulation am Blasenverweilkatheter oder Drainagesystem ist eine hygienische Händedesinfektion erforderlich (Kategorie I B) [41, 42].

3 Händehygiene und Händedesinfektion

Die Katheterisierung ist aseptisch möglichst mit Hilfe eines Katheterisierungssets durchzuführen (Kategorie I B) [33, 43, 44].

Es sind sterile Handschuhe, steriles Abdeckmaterial, sterile Tupfer, ggf. eine sterile Pinzette zur aseptischen Katheterinsertion, ein Schleimhautantiseptikum für die Dekontamination der Harnröhrenöffnung und ihrer Umgebung (Einwirkzeit beachten!) und steriles Gleitmittel zu verwenden (Kategorie I B) [11, 30, 33].

Um Urothelschäden zu minimieren, muß die Katheterstärke den Maßen des Meatus urethrae angepaßt werden (Kategorie I B) [18].

Die Ballonfüllung eines Blasenverweilkatheters erfolgt mit sterilem Aqua dest., vorzugsweise mit einer sterilen 8–10%igen Glycerin-Wasserlösung. Diese dichtet die Membranporen des Katheterballons von innen ab und beugt so einer spontanen Entblockung vor. Eine Ballonüberfüllung ist zu vermeiden (Kategorie I B) [22, 45, 46].

5 Geschlossene Harnableitungssysteme

Es dürfen nur sterile, geschlossene Ableitungssysteme eingesetzt werden (Kategorie I A) [17, 18, 47].

Es sollten dabei Systeme zur Anwendung kommen, welche die hygienischen Anforderungen an die Probenentnahmestelle für bakteriologische Harnuntersuchungen, an die Rückflußsperre, das Luftausgleichsventil, den Ablaßstutzen sowie an das Ablaßventil erfüllen (Kategorie I B) [30, 48–50].

Der Katheter und der Drainageschlauch sollten nicht diskonnektiert werden (Kategorie I A) [17, 47, 51].

Ist eine Diskonnektion nicht zu vermeiden, wird die Konnektionsstelle vorher desinfiziert (Wischdesinfektion mit einem alkoholischen Präparat) (Kategorie I B) [11].

Bei Diskonnektion darf die erneute Verbindung von Katheter und Konus des Drainageschlauches nur unter aseptischen Kautelen nach Sprüh- und Wischdesinfektion mit einem alkoholischen Präparat erfolgen (Kategorie I B) [18]. Spülungen und Instillationen sind nur bei spezieller urologischer Indikation [30], aber nicht zur Infektionsprophylaxe durchzuführen (Kategorie I B) [51–53]. Zur Inkrustationsprophylaxe sollte auf eine Harnausscheidung von 1,5 bis 2 l/24 Stunden, ein spezifisches Gewicht ≤1015 g/l und ggf. auf eine Harnansäuerung (pH-Optimum 5,8–6,2) geachtet werden (Kategorie II) [13, 29, 54].

6 Harnabfluß

Um den Harnabfluß zu sichern, muß ein Abknicken von Katheter und Ableitungssystem vermieden werden (Kategorie I B) [17, 18].

Es wird empfohlen, den Katheter ohne Zug am Unterbauch zur Leiste hin zu lagern (Kategorie I B) [13].

Der Auffangbeutel muß immer freihängend ohne Bodenkontakt unter Blasenniveau positioniert sein (Kategorie I B) [11, 55].

Er ist rechtzeitig zu leeren, bevor der Harn mit der Rückflußsperre in Kontakt kommt. Dabei sind Einmalhandschuhe (nicht sterilisiert) zu tragen (Kategorie I B) [45].

Auf Spritzschutz und die Verhinderung des Nachtropfens (Rückstecklasche) ist zu achten (Kategorie I B) [30].

Bei der Harnentsorgung darf der Ablaßstutzen nicht mit dem Auffanggefäß in Kontakt kommen (Kategorie I B) [11, 56]. Letzteres wird nach Entleerung desinfizierend gereinigt. Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten soll, auch wegen einer Bilanzierung der Harnausscheidung, für jeden Patienten ein geschlossenes Harnableitungssystem mit integriertem Messgerät verwendet werden (Kategorie I B) [48–50].

Das intermittierende Abklemmen eines transurethralen Blasenverweilkatheters vor dessen Entfernung zur Steigerung der Blasenkapazität bzw. der Wiederherstellung eines normalen Miktionsrhythmus (sog. Blasentraining) initiiert Infektionskomplikationen und sollte deshalb unterbleiben (Kategorie I B) [57]. Die problemlose Kontrolle der Spontanmiktion und des Restharns sind Vorteile der suprapubischen Blasendrainage (Kategorie I B) [22].

7 Pflege des Meatus urethrae und des Katheters

Die Reinigung des Genitales erfolgt mit Wasser und Seifenlotion ohne Zusatz antiseptischer Substanzen im Rahmen der normalen Körperpflege ein- bis zweimal täglich. Dabei ist jeder Zug am Katheter zu vermeiden (Kategorie I B) [45]. Es sind Einmalhandschuhe (nicht sterilisiert) zu tragen (Kategorie I B).

Meatusnahe Katheterinkrustationen im Bereich der Urethraöffnung können mit H_2O_2 (3%ig) getränkten Mullkompressen oder Gazetupfern schonend beseitigt werden (Kategorie II). Auf perineale Hygiene ist zu achten (Kategorie I B) [58, 59].

8 Wechselintervalle

Blasenverweilkatheter sollten nicht routinemäßig in festen Intervallen gewechselt werden, sondern bei Bedarf nach individuellen Gesichtspunkten (z.B. Inkrustation, Obstruktion, Verschmutzung) (Kategorie I B) [29, 60, 11].

9 Gewinnung von Harnproben

Für die mikrobiologische Diagnostik wird der Harn, nach vorheriger Wischdesinfektion (alkoholisches Präparat), nur aus der dafür vorgesehenen patientennahen Ent-

nahmestelle am Drainagesystem entnommen (Kategorie I B) [61, 47].

Harn für andere Untersuchung wird mit Einmalhandschuhen (nicht sterilisiert) aus dem Ablaßstutzen entnommen (Kategorie I B).

10 Bakteriologische Untersuchungen

Eine bakteriologische Harnuntersuchung dauerkatheterisierter Patienten erfolgt bei klinischer Symptomatik. Ein generelles mikrobiologisches Harnmonitoring dauerkatheterisierter Patienten auf Intensivstationen kann derzeit nicht empfohlen werden (Kategorie III) [1, 61–67].

Zur Beurteilung einer Bakteriurie sollen die CDC-Definitionen (auch in einer Deutschen Version vorhanden) zugrunde gelegt werden [61, 68, 69].

11 Einsatz von Antibiotika

Eine Infektions-Prophylaxe mit Antibiotika sollte zum Legen eines Blasenverweilkatheters oder bei liegendem Katheter nicht erfolgen (Kategorie I B) [1, 70].

12 Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion

Bei Vorliegen einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion entsprechend den CDC-Definitionen sollte vor einer testgerechten Antibiose zunächst die Qualität der Harndrainage überprüft werden (Kategorie I B).

Literatur

1. Burke JP, Riley DK (1996) **Nosocomial urinary tract infections.** In: Mayhall CG (ed) Hospital Epidemiology and Infection Control. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 39–53
2. Centers for Disease Control (1997) **National nosocomial infections surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 - April 1997.** Am J Infect Control 25: 477–487
3. Deutsche Krankenhausgesellschaft (1990) **Ermittlung und Analyse von Krankenhausinfektionen.** Deutsche Krankenhausverlagsgesellschaft mbH, Köln
4. Dinger E, Puhrer KH, Kühne KH (1990) **Inzidenz nosokomialer Infektionen in einem 750-Betten-Krankenhaus.** Hyg Med 15: 442–445
5. Rüden H, Daschner F, Schuhmacher M (1995) **Nosokomiale Infektionen in Deutschland; Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie), Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen; Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene.** Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit; Bd. 56. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden
6. Silberg SL, Torres CG, Owen WL, Parker DE, Neas BR (1993) **Epidemiologic patterns of nosocomial infections in 10 Oklahoma hospitals.** J Nat Med Assoc 85: 851–856
7. Warren JW (1997) **Urinary tract infections.** In: Wenzel RP (ed) Prevention and Control of Nosocomial Infections. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 821–40
8. Kuhlmann G, Kühn M, Brühl P (1998) **Wert der perioperativen antibiotischen Prophylaxe bei supravesikalen endourologischen Operationen.** Hyg Med 23: 398–400
9. Gastmeier P, Weist K, Schlingmann J, Schuhmacher M, Rüden H, Daschner F (1997) **Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention.** Urologe B 37: 360–365
10. Sheehan GJ, Harding GK (1998) **Urinary tract infections.** In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds) Principles of Critical Care. McGraw-Hill, New York, pp 913–921
11. Wong ES, Hooton TM (1981) **Guideline for the prevention of catheter-associated urinary tract infections.** Infect Control 2: 126–130
12. Richtlinie Krankenhausinfektionen (1985) **Anforderungen der Krankenhaushygiene bei der Katheterisierung der Harnblase.** Bundesgesundhbl 28: 187–188
13. Deutsche Gesellschaft für Urologie (1998) **Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter.** Urologe 37: 221–228
14. Forster DH, Gastmeier P, Rüden H, Daschner FD (1999) **Prävention nosokomialer Harnwegsinfektionen – Empfehlungen des Nationalen Referenzzentrums für Krankenhaushygiene.** Intensivmed 36: 15–26
15. Garner JS, HICPAC (1996) **Guideline for isolation precautions in hospitals.** Infect Control Hosp Epidemiol 17: 53–80
16. Epstein SE (1985) **Cost-effective application of the Centers for Disease Control Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections.** Am J Infect Control 13: 272–275
17. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB (1974) **Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization.** N Engl J Med 291: 215–219
18. Kunin CM (1997) **Prevention of catheter-associated infections.** In: Kunin CM (ed) Urinary Tract Infections. Detection, Prevention, and Management. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 245–278
19. Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, Farr BM, Friedman C, Garibaldi RA, Gross PA, Harris J-A, Hierholzer WJ, Martone WJ, McDonald LL, Solomon SL (1998) **Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus panel report.** Am J Infect 26: 47–60
20. Goepel M, Stöhrer M, Burgdörfer H, Breuckmann H, Djamali-Lale R (1996) **Der intermittierende Selbstkatheterismus, Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung.** Urologe 36: 190–194
21. MacDiarmid SA, Arnold EP, Palmer NB, Anthony A (1995) **Management of spinal cord injured patients by indwelling suprapubic catheterization.** J Urol 154: 492–94
22. Piechota H, Brühl P, Meessen S, Hertle L (1998) **Kann die Technik der suprapubischen Harnblasendrainage zu einer Limitierung der transurethralen, kathetervermittelten Harnwegsinfektionen und Komplikationen beitragen?** Hyg Med 23: 389–396
23. Andersen JT, Heisterberg L, Hebjorn S, Stamper-Sorenson S, Fischer-Rasmussen W, Molsted-Pedersen L, Nielsen NC (1985) **Suprapubic versus transurethral bladder drainage after colposuspension/vaginal repair.** Acta Obstet Gynecol Scand 64: 139–143
24. Ichsan J, Hunt DR (1987) **Suprapubic catheters: a comparison of suprapubic versus urethral catheters in the treatment of acute urinary retention.** Aust N Z J Surg 57: 33–36
25. O'Kelly TJ, Mathew A, Ross S, Munro A (1995) **Optimum method for urinary drainage in major abdominal surgery: a prospective randomized trial of suprapubic versus urethral catheterization.** Brit J Surg 82: 1367–1368
26. Schiotz HA, Malme PA, Tanbo TG (1989) **Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria after vaginal plastic surgery. A comparison of suprapubic and transurethral catheters.** Acta Obstet Gynecol Scand 68: 453–455
27. Vandoni RE, Lironi A, Tschantz P (1994) **Bacteriuria during urinary tract catheterization: suprapubic versus urethral route: a prospective, randomized trial.** Acta Chir Belg 94: 12–16
28. Andersen JT, Blaivas JG, Cardozo L, Thürhoff JW (1992) **7. Bericht zur Standardisierung der Terminologie der Funktion des unteren Harntraktes: Rehabilitationstechniken des unteren Harntraktes.** Akt Urol 23: 258–264
29. Bach D (1998) **Katheter-Inkrustation, Ursachen und Konsequenzen für die Katheterhygiene.** Hyg Med 23: 404–408
30. Bach D, Brühl P (1995) **Nosokomiale Harnweginfektionen. Prävention und Therapiestrategien bei Katheterisierung und Harndrainage.** Jungjohann, Neckarsulm

31. Horgan AF, Prasad B, Waldron DJ, O'Sullivan DC (1992) **Acute urinary retention. Comparison of suprapubic and urethral catheterisation.** Br J Urol 70: 149–151
32. Merguerian PA, Klein RB, Graven MA, Rozycki AA (1991) **Intraoperative anaphylactic reaction due to latex hypersensivity.** Urology 381: 301–304
33. Cook DJ, Mindorff C (1996) **Critical review of the hospital epidemiology and infection control literature**. In: Mayhall CG (ed) Hospital Epidemiology and Infection Control. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 1007–1016
34. Hesse A, Schmitz W, Spangenberg HC, Marklein G, Schoenen D (1994) **Experimentelle Untersuchungen zur Inkrustrationsneigung und Drainagekapazität von Silikon- und silikonisierten Latexkathetern.** Urologe 34: 370–374
35. Johnson JR, Roberts PL, Olsen RJ, Moyer KA, Stamm WE (1990) **Prevention of catheter-associated urinary tract infections with a silver impregnated urinary catheter: clinical and microbiological correlates.** J Infect Dis 162: 1145–1150
36. Liedberg H, Lundeberg T (1990) **Silver alloy coated catheters reduce catheter-associated bacteriuria.** Br J Urol 65: 379–381
37. Liedberg H, Lundeberg T, Ekman P (1990) **Refinements in the coating of urethral catheters reduces the incidnece of catheter-associated bacteriuria.** Europ Urol 17: 236–240
38. Maki DG, Knasinski V, Halvorson KT, Tambya PA (1998) **A novel silver-hydrogel urinary catheter reduces catheter-associated urinary tract infections: a prospective, randomized double-blind trial.** ICAAC, American Society for Microbiology, San Diego, p 534
39. Riley DK, Classen DC, Stevens LE, Burke JP (1995) **A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: lack of efficacy and Staphylococcal superinfection.** Am J Med 98: 349–356
40. Schaefer AJ, Story KO, Johnson SM (1988) **Effect of silver oxide/trichloroisocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheter-associated bacteriuria.** J Urol 139: 69–73
41. Kaslow RA, Lindsey JO, Bisno AL, Prince A (1976) **Nosocomial infection with highly resistant Proteus rettgeri: Report of an epidemic.** Am J Epidemiol 104: 278–286
42. Steere AC, Mallison GF (1975) **Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections.** Ann Intern Med 83: 683–690
43. Huth TS, Burke JP, Larsen RA, Classen DC, Stevens LE (1992) **Clinical trial of junction seals for the prevention of urinary catheter-associated bacteriuria.** Arch Intern Med 152: 807–812
44. Kaas EH, Schneiderman LJ (1957) **Entry of bacteria into the urinary tract of patients with inlying catheters.** N Engl J Med 256: 556–557
45. Falkiner RF (1993) **The insertion and management of indwelling urethral catheters – minimizing the risk of infection.** J Hosp Infect 25: 79–90
46. Studer UE, Bishop MC, Zingg EJ (1983) **How to fill silicon catheter balloon.** Urology 22: 300–302
47. Kunin CM, McCormack RC (1966) **Prevention of catheter-induced urinary tract infections by sterile closed drainage.** N Engl J Med 274: 1155–1162
48. Drehsen U, Schuhmacher M, Daschner F (1998) **Vergleichende Prüfung von geschlossenen Urindrainagesystemen mit Urimeter.** Hyg Med 23: 204–210
49. Exner M, Glaß U, Brands W, Brühl P (1980) **Hygienische und klinische Aspekte zur Qualitätsbeurteilung geschlossener Harnableitungssysteme.** Das Krankenhaus 72: 9–13
50. Exner M, Glaß U, Brühl P (1980) **Vergleichende Untersuchungen verschiedener geschlossener Urindrainagesysteme mit Urimeter zum Messen kleinster Urinmengen.** Hyg Med 5: 410–416
51. Warren JW, Platt R, Thomas RJ, Rosner B, Kass EH (1978) **Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary tract infections.** N Engl J Med 299: 570–573
52. Broek van den PJ, Daha TJ, Mouton RP (1985) **Bladder irrigation with povidone-iodine in prevention of urinary-tract infections associated with intermittend urethral catheterisation.** Lancet I: 563–565
53. Davies AJ, Desai HN, Turton S, Dyas A (1987) **Does the installation of chlorhexididin into the bladder of catheterized geriatric patients help reduce bacteriuria?** J Hosp Infect 9: 72–75
54. Hedelin H, Bratt CG, Eckerdal G, Lincoln K (1991) **Relationship between urease-producing bacteria, urinary pH and encrustration on indwelling urinary catheters.** Br J Urol 67: 527–531
55. Stalder ABA, Seiler WO, Stähelin HB (1992) **Kosten-Nutzen-Analyse eines neuen Behandlungskonzeptes bei Dauerkatheterträgern.** Schweiz Med Wochensch 122: 1325–1331
56. Marfie TJ, Major H, Gurwith M (1978) **Prolonged outbreak of nosocomial urinary tract infection with a single strain of Pseudomonas aeroginosa.** Can Med J 119: 593–596
57. Brühl P (1995) **Infektionsrisiko durch Blasentraining bei der Katheterdrainage der Harnblase.** Hyg Med 20: 612–614
58. Lima NL, Guerrant RL, Kaiser DL, Germanson T, Farr BM (1990) **A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a factor for nosocomial infection.** J Infect Dis 161: 948–952
59. Montgomerie JZ, Maeder K (1998) **Nosocomial infection in patients with spinal cord injury.** In: Hall JB, Schmidt GA, Wood L (eds) Principles of Critical Care. McGraw-Hill, New York, pp 913–921
60. Muncie HL, Warren JW (1990) **Reasons for replacement of long-term urethral catheters: implications for randomized trials.** J Urol 143: 507–509
61. Kramer MH, Brühl P (1998) **Bakteriurie bei Katheterdrainage der Harnblase: Infektion, Kolonisation oder Kontamination?** Hyg Med 10: 409–412
62. Brühl P, Göll A (1997) **Harndrainagen.** In: Europäisches interdisziplinäres Komitee für Infektionsprophylaxe: Hygienestatus an Intensivstationen 2. mhp-Verlag, Wiesbaden, S 113–130
63. Füssle R, Biscoping J, Michaelis G, Menges T, Sziegoleit A (1992) **Kooperative Infektionsbetreuung von Intensivpatienten.** Chemotherapie Journal 3: 99–103
64. Hirsch HA, Niehues U, Decker K (1985) **Abnahme nosokomialer Infektionen durch kontinuierliche Überwachung und Kontrolle.** Dtsch Med Wochenschr 110: 1930–1935
65. Lingnau W (1997) **Antimikrobielle Prophylaxe und Therapie.** In: Europäisches interdisziplinäres Komitee für Infektionsprophylaxe: Hygienestatus an Intensivstationen 2. mhp-Verlag, Wiesbaden, S 71–77
66. von Graevenitz A (1995) **Bakteriologisch-mykologisches „Monitoring" auf Intensivstationen.** Intensivmed 32: 547–551
67. Witte W, Klare I (1996) **Chemotherapeutikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern und infektiösem Hospitalismus.** InfFo II/96: 10–13
68. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** Am J Infect Control 16: 128–140
69. Robert Koch-Institut/NRZ für Krankenhaushygiene H (1998) **Definitionen für nosokomiale Infektionen.** Krh.-Hyg. + Infverh. 20(5): 150–157
70. Warren JW (1997) **Catheter-associated urinary tract infections.** Infect Dis North Am 11: 609–622

1999

Oktober

Monte Carlo 20.-23.10.
Resistance to Antimicrobial Agents (RAA '99)
Veranstalter: International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Resistance to antibiotics and its effects on treatment of infection / Some concepts for alternative approaches to HIV-AIDS therapy / Face to face with bacteria and viruses / Therapeutic challenge to severe nosocomial infections / Clinical microbiology and antimicrobial resistance / How should we modify antibiotic use in hospital / H. pylori infection: new pathologies and new strategies / The need for new classes of antimicrobials / Are probiotics an alternative approach to bacterial resistance? / Antibiotic resistant gram positive cocci: is it a problem for the future? / Drug resistance in HIV infection: a challenge for scientists / Adapting to HIV new challenges / Diagnostic and clinical cooperation for CMV infection management / Emergence of resistance in respiratory pathogens: the relevance in paediatric infections / HIV drug resistance in clinicall practice / Further strategies in antimicrobials: the industry efforts / Diagnosis and treatment of UTIs: what's new? / An update on the management of fungal and parasitic infections / Further strategies in diagnostic: the industry efforts
Auskunft: M. R. Gismondo, Clinical Microbiology, L. Sacco Teaching Hospital – University of Milan, Via G. B. Grassi 74, I-20157 Milan, Italy, Tel.: +39 02 38 20 17 81, Fax: +39 02 38 20 19 81, e-mail: microbio@imiucca.csi.unimi.it

Lissabon 23.-27.10.
7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection
Auskunft: K.I.T. GmbH, Steven Talboom, Convention and Incentive Organization, Karl-Liebknecht-Str. 5, 10178 Berlin, Tel.: +49(0)30/2382-6900, Fax: +49(0)30/2382-6940, e-mail: aids99@kit.de, http:www.euro-aids99.com

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Regensburg 25.-29.10.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e. V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Erlangen 26.-28.10.
Fortbildungstagung 1999 für Ärzte und Sozialpädagogen im öffentlichen Gesundheitsdienst
Vorträge und Workshops zu verschiedenen Themen des öffentlichen Gesundheitswesens
Auskunft: Adademie für das öffentliche Gesundheitswesen in Bayern, Winzerstr. 9, 80797 München, Tel.: 089/1261-2277, Fax: 089/1261-2073

Portofino – S. Margherita Ligure 27.-30.10.
International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)
Veranstalter: International Society for Infectious Diseases, International Society of Chemotherapy ISC
Themen: Progress in the management of endocarditis / Tuberculosis in the new millenium, Management of lower respiratory tract infections / New Quinolones: Trovafloxacin / Management of Gram-negative sepsis / The role of third generation cephalosporins in the management of severe infections – Clinical and economic perspectives / New developments in the management of invasive fungal infections / State of the art of anaerobic infections therapy / Antibiotics policies and pharmacoeconmics / Oxazolidinones: a new class of antibiotics – Not just new antibiotics / The new therapeutic challenge of Gram-positive infections / Role of late generation quinolones in the management of respiratory tract infections beyond 2000 / What's new in the upper respiratory tract infections? / Emerging and reemerging pathogens / Management of I.C.U. infections / Respiratory infections: needs for the challenges of the 2000 / Bioequivalence and sequential therapy / The new therapeutic challenge of HIV disease
Scientific Secretariat: M. Bassetti, M. Cruciani, V. Del Bono, A. Die Biagio, B. G. Gatti, Infectious Diseases Institute, G. Gaslini Children Hospital, Largo G. Gaslini, 5, I-16147 Genova, Italy, Tel. +39 (010) 3779796, +39 (010) 5552668, Fax: +39 (010) 392614; e-mail: mattba@tin.it
Organizing Secretariat: Congress Studio International Srl, Piazza dei Volontari 4, I-20145 Milano, Italy, Tel.: +39 (02) 3360 4949, Fax: +39 (02) 3360 4939, e-mail: Congress_studio@multimedia.it

November

Köln 8.-9.11.
Gesundheit für alle - eine Herausforderung (nicht nur) für gesunde Städte
Veranstalter des Symposiums ist die Stadt Köln in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Gesunde-Städte-Netzwerk und dem Deutschen Städtetag. Ziel der Veranstaltung ist u.a., durch Präsentation und Diskussion vorbildlicher Projekte aus Gesunde-Städte-Mitgliedskommunen zur Verminderung gesundheitlicher Auswirkungen und sozialer Benachteiligung beizutragen. Was tun Städte und Landkreise für die Schaffung von mehr Gesundheit für Menschen mit erhöhtem Hilfebedarf? Für gelungene Beispiele wird erstmalig der „Gesunde-Städte-Preis" verliehen.
Auskunft: Gesundheitsamt der Stadt Köln, Neumarkt 15-21, 50667 Köln, Tel. 0221/221-23539 (vormittags Frau Abel), 0221/221-24646 (Frau Fuchsberger-Meyer)

Tübingen
Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Tübingen
• 9.-10.11.: Immunologische Reaktionen: Antigenerkennung. Vorhersage von T-Zellepitopen (V18)
• 11.-12.11.: Immunologische Reaktionen: Antigenpräsentation (V19). Prozessierung und Präsentation von T-Zellantigenen
Zielgruppe: Wissenschaftler aus der immunologischen und medizinischen Forschung
• 22.-26.11. und 29.11.-3.12.: Lehrgang für Leiter/-innen und Stellvertreter/–innen von Sterilgutversorgungsabteilungen (VZS3). Fachspezifische Fortbildung: Teil 1 (a+b). Ziel ist die Befähigung der Mitarbeiter/-innen zur qualitätsgerechten Aufbereitung von Instrumenten und Geräten, dies insbesondere im Sinn der

Qualitätssicherung nach dem Medienproduktegesetz, des weiteren die Kostensenkung und die Vermeidung von Fehlleistungen in Sterilgutversorgungsabteilungen.
Auskunft: WIT-WissensTransfer, Universitätsbund Tübingen, Wilhelmstr. 5, 72074 Tübingen, Tel.: 07071/29-76439, -75010, Fax: 07071/29-5051, e-mail: wit@uni-tuebingen.de, Internet: http:// www.uni-tuebingen.de/wit

Hannover 18.-19.11.
Gesundheitsräume als professionelles Angebot der Suchtkrankenhilfe – Internationale Konferenz zur Erarbeitung von Leitlinien
Veranstalter sind die Arbeitsstelle „Sucht- und Drogenforschung (SAUS)" der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg und akzept – Bundesverband für akzeptierende Drogenarbeit und humane Drogenpolitik e.V. Im Rahmen der Arbeitstagung sollen Leitlinien erarbeitet werden, welche die Gemeinsamkeiten in der Zielorientierung präzisieren, gleichfalls aber auch die Notwendigkeiten kommunaler Freiräume der Angebotsdifferenzierung thematisieren und im Ergebnis dazu führen sollen, eine Basis dafür zu schaffen, um Gesundheitsräume stärker als ein professionelles Arbeitsfeld innerhalb der niedrigschwelligen Suchtkrankenhilfe zu plazieren.
Tagungsgebühr: DM 95,-
Teilnehmerzahl: max. 150 Personen
Auskunft: Jutta Jacob, Jens Rottmann, Dr. Heino Stöver, Tel.: 0441/798-3001, -5143, Fax: 0441/798-5803, e-mail: jens.rottmann@ artis.uni-oldenburg.de
Anmeldeunterlagenanforderung: http://www.uni-oldenburg.de/saus/

■ Philadelphia, PA 18.-21.11.
37th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA)
Site web/contact: http://www.idsociety.org

Regensburg 22.-26.11.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

Dezember

Bonn 11.12.
Ganztägiger Krankenhaushygiene-Workshop „Prävention, Surveillance und Kontrolle nosokomialer Infektionen in der Pädiatrie"
Fortbildungsveranstaltung des Hygiene-Instituts der Universität Bonn
Thema und Schwerpunkte: Perspektiven der Krankenhaushygiene in der Pädiatrie / Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet der Krankenhaushygiene in der stationären Kinderheilkunde (krankenhaushygienische Anforderungen an die neonatalogische und pädiatrische Intensivmedizin, Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten)
Tagungsort: Beethovenhalle-Südflügel, Wachsbleiche 16, 53111 Bonn
Teilnahme: beschränkt, Anmeldung bis zum 30.9.1999
Teilnehmergebühr: gebührenfrei
Auskunft: Frau Hombach, Hygiene-Institut der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Tel. 0228/287 55 23, Fax: 0228/287 56 45, e-mail: hombach@mailer. meb.uni-bonn.de

2000

Januar

■ San Francisco, Ca Januar – Februar
7th Converence on Retroviruses and Opportunistic Infections

Berlin 14.-15.1.
DGHM-Fachgruppe Krankenhaushygiene: 4. Berliner Workshop „Nosokomiale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten"
Themen: Ziel des Workshops ist es am 14.1., mit Hilfe von nationalen und internationalen Referenten die unterschiedlichen Schwerpunkte, die sich aufgrund der verschiedenen Ursachen der Immunsuppression und der daher unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen ergeben, darzustellen, zu analysieren und durch aktuelle Untersuchungsergebnisse zu illustrieren. Der 15.1. ist für die Präsentation von aktuellen Ausbruchuntersuchungen und Surveillance-Ergebnissen bzw. Erfahrungen bei deren Umsetzung reserviert.
Dauer des Workshops am 14.1.: 14.00-20.30 Uhr, am 15.1.: 8.00-13.00 Uhr. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 100 Personen begrenzt. Letzter Termin für die Anmeldung von Kurzvorträgen: 15.11.1999. Die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,- (einschl. Kaffee, Tee, Imbiß).
Organisation und Anmeldung: Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Frau Gebhardt, Heubnerweg 6, 14059 Berlin, Tel.: (030)450 61 002, Fax: (030)450 61 900, e-mail: ursula.gebhardt @charite.de

Februar

■ Amsterdam 13.-16.2.
Zweite Ankündigung: Dritte Europäische Konferenz zu Methoden und Ergebnissen psychosozialer AIDS-Forschung in Amsterdam.
Die Konferenz richtet sich an alle im AIDS-Bereich Tätigen, die in den Bereichen Forschung, Politik, Prävention und Pflege/Betreuung mit psychosozialen Aspekten konfrontiert sind. Letzter Termin für die Einreichung der Abstracts ist der 1. November 1999.
Die aktuellsten Informationen zur Konferenz finden sich auf der Website des für die Durchführung verantwortlichen AIDS Fonds oder können dort auf Anfrage bei Martin van Oostrom angefordert werden.
Postanschrift: Aids Fonds/EUCON, P.O. Box 10845, NL-1001 Amsterdam, Tel.: ++31/20/6262 669; Fax: ++31/20/6275 221, email: eucon@aidsfonds.nl; Internet: www.aidsfonds.nl.

März

Bonn 29.-31.3.
8. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHUI)
Themen: Wasserhygiene, Hygiene in privaten und öffentlichen Einrichtungen, Hygiene in Krisensituationen
Auskunft: Kirsten Oltmanns, Hygiene-Institut,

Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287 47 77, Fax: 0228/287 48 85, e-mail: Oltmanns@mailer.meb.uni-bonn.de, Internet: www.meb.uni-bonn.de/hygiene/

Kongresskalender

April

■ Buenos Aires, Argentinien 10.-13.4.
9th International Congress on Infectious Diseases
Site web/contact: http://isid.org/9th_congress/9congress.html

■ Baltimore, MD 16.-21.4.
13th International Conference on Antiviral Research
Site web/contact: http://www.isar-icar.com

Mai

■ Stockholm, Schweden 28.-31.5.
10th European Congress of Clinical lMicrobiology and Infectious Diseases
Site web/contact: http://194.71.244.12/eccmid

Juni

München 13.-17.6
Vielfalt und Einheit - Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40, e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

August

■ Helsinki, Finland 20.-23.8.
IV. European Chlamydia Congress – Chlamydia'2000
Auskunft: Chlamydia'2000 c/o CMS, P.O.Box 151, 00141 Helsinki, Finland; Tel.: +358 0 175 355. Fax: +358 0 170 122, e-mail: 74161.1110@Compuserve.com

September

■ Toronto, Kanada 17.-20.9.
40th ICAAC
Site web/contact: http://www.asmusa.org/mtgsrc/mtgs.htm

Oktober

■ Glasgow, UK 22.-26.10
5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Contact: Gardiner-Caldwell Communications +44 1625 664 222

November

Hamburg 22.-25.11.
5. Deutscher Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin DIVI
Ort: CCH-Congress Centrum Hamburg
Themen: Intensivstationsmanagement / Polytrauma / Rettungs- und Notfallmedizin / Organversagen / Infektion / Grenzen der Intensivtherapie / Transplantation
Kongreßintegriert finden auch diesmal ein Pflegesymposium und ein Rettungsdienstsymposium statt. Es werden ca. 5000 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum erwartet.
Auskunft: DIVI 2000, CCH-Congress Organisation, Postfach 30 24 80, 20308 Hamburg, Tel.: (040)3569-2247, Fax: (040)3569-2269, e-mail: divi2000@cch.de

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 10 • Oktober 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Untersuchung von Kunststoffen, soweit sie als Bedarfsgegenstände im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes verwendet werden. 59. Mitteilung 814

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes. 200. Mitteilung 817

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Formaldehyd und Human-Biomonitoring. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes 820

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes 823

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 814–816 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Untersuchung von Kunststoffen, soweit sie als Bedarfsgegenstände im Sinne des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes verwendet werden

59. Mitteilung *

Die Analysenvorschriften zur Empfehlung XXI „Bedarfsgegenstände auf Basis von Natur- und Synthesekautschuk" werden durch die nachstehende Arbeitsvorschrift ergänzt.

Bestimmung des extrahierbaren Proteins in Bedarfsgegenständen aus Naturkautschuk

Die nachfolgend beschriebene Methode ist geeignet zur Bestimmung der extrahierbaren Latexproteine in Bedarfsgegenständen aus Naturkautschuk der Kategorie 3, die dazu bestimmt sind, nicht nur vorübergehend mit dem menschlichen Körper in Berührung zu kommen, und der Sonderkategorie, die dazu bestimmt sind, mit den Schleimhäuten des Mundes in Berührung zu kommen, wie z.B. Haushaltshandschuhen, Luftballons und Saugern.

1 Geräte und Hilfsmittel

1.1 Klammer (zum Verschließen von z.B. Haushaltshandschuhen und Luftballons)
1.2 Schüttelgerät
1.3 Latex- und Puder-freie Handschuhe
1.4 Extraktionsgefäße: Zentrifugengläser oder Flaschen, mit Schraubverschluß, Weithals-Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen, 50–100 ml, geringe Proteinbindungskapazität (vgl. 3.1)
1.5 Einmalfiltrationseinheiten 0,22 µm Porengröße, niedrige Proteinbindungskapazität (vgl 3.2)
1.6 Mikrozentrifugengefäße, 2 ml (Polypropylen)
1.7 Zentrifuge, 20.000 u/min, für Zentrifugengefäße 2 ml
1.8 Vibrationsmischer
1.9 Ultraschallbad
1.10 Mikrotiterplatten bzw. Halbmikroküvetten, Schichtdicke 1 cm
1.11 Mikroplattenlesegerät bzw. Spektrophotometer, Wellenlängen zwischen 600 und 750 nm
1.12 Kolbenhubpipetten mit Wegwerfspitzen
1.13 Einmalspritzen

2 Chemikalien

Falls nicht anders aufgeführt, sind analysenreine Chemikalien und bidest. Wasser zu verwenden.

2.1 Extraktionspuffer: 12,0 g Tris(hydroxymethyl)-aminomethan werden in 800 ml bidest. Wasser gelöst, mit HCl auf pH 8,2 eingestellt und mit bidest. Wasser auf 1000 ml aufgefüllt (im Kühlschrank eine Woche haltbar).
2.2 Farbstoff-Lösung: 100 mg Bromphenolblau, Na-Salz, werden in 1000 ml Wasser gelöst (im Kühlschrank vier Wochen haltbar).
2.3 Phosphorwolframsäurelösung, ρ=90 g/100 ml (im Kühlschrank vier Wochen haltbar)
2.4 Natriumdesoxycholatlösung, ρ=0,15 g/100 ml (im Kühlschrank vier Wochen haltbar)
2.5 Trichloressigsäurelösung, ρ=90 g/100 ml
2.6 Natronlauge, 0,1 M
2.7 Ovalbumin-Lösungen
2.7.1 Ovalbumin-Stammlösung (c_1=1 mg/ ml): 25 mg Ovalbumin werden in 25 ml Extraktionspuffer gelöst. Zur Bestimmung der tatsächlichen Ovalbuminkonzentration wird die Extinktion der Lösung bei 280 nm gegen den Extraktionspuffer gemessen und durch 0,741 dividiert (c_2). Die Lösung ist bei Aufbewah-

* 58. Mitteilung: Bundesgesundhbl 1997, 40: 412

rung im Kühlschrank eine Woche haltbar, eingefroren (–18°C) zwei Monate.

2.7.2 Ovalbumin-Kalibrierlösungen, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml: Die Standardlösungen werden durch Verdünnen der Stammlösung mit Extraktionspuffer hergestellt. Die Lösungen sind bei Aufbewahrung im Kühlschrank eine Woche haltbar, eingefroren (–18°C) zwei Monate.

2.8 Reagenzien zur Proteinbestimmung nach Lowry (Reagenz A: alkalische Kupfertartratlösung, Reagenz B: Folin-Reagenz). Die Reagenzien können selbst hergestellt oder es kann ein kommerzielles Testbesteck verwendet werden.

3 Allgemeine Hinweise

Während der Behandlung der Proben sind Latex- und Puder-freie Handschuhe zu tragen. Eine bakterielle Kontamination und enzymhaltige Reinigungsmittel sind zu vermeiden.

Das Material der Extraktionsgefäße und Filter soll eine möglichst geringe Proteinbindungskapazität besitzen. Die Proteinbindungskapazität ist wie nachfolgend beschrieben zu prüfen:

3.1 Prüfung der Proteinbindungskapazität der Extraktionsgefäße

Fünf neue Extraktionsgefäße werden bereitgestellt. 10 ml einer Lösung von 10 µg Ovalbumin/ml in Extraktionspuffer (Referenzlösung) werden in das erste Gefäß gegeben und 3 min geschüttelt, so daß die gesamte Innenfläche benetzt wird. Die Lösung wird in das nächste Gefäß umgefüllt und wieder 30 min geschüttelt. Diese Prozedur wird wiederholt, bis jede der 10 ml-Portionen nacheinander in fünf Extraktionsgefäßen geschüttelt wurde. Der Proteingehalt der Lösungen im 5. Extraktionsgefäß (Testlösung) und der Referenzlösung wird entsprechend Pkt. 5 bestimmt, es wird der Mittelwert aus jeweils drei Messungen verwendet. Der Verlust an Ovalbumin wird wie folgt berechnet:

Gehalt der Referenzlösung [µg/ml] – Gehalt der Testlösung [µg/ml] x 10ml/5= absorbierte Menge Ovalbumin [µg/Extraktionsgefäß]

Pro Extraktionsgefäß sollen nicht mehr als 10 µg Protein absorbiert werden, anderenfalls sind andere Typen bzw. Chargen zu verwenden.

5 Modifizierte Lowry-Methode zur Bestimmung der Latexproteine

10 ml einer Lösung von 10 µg Ovalbumin/ml in Extraktionspuffer (Referenzlösung) werden nacheinander über fünf Filter gesaugt. Der Proteingehalt der Lösung nach dem 5. Filter (Testlösung) und der Referenzlösung wird entsprechend Pkt. 5 bestimmt, es wird der Mittelwert aus jeweils drei Messungen verwendet. Der Verlust an Ovalbumin wird wie folgt berechnet:

Gehalt der Referenzlösung [µg/ml] – Gehalt der Testlösung [µg/ml] x 10ml/5= absorbierte Menge Ovalbumin [µg/Filter]

Pro Filter sollen nicht mehr als 10 µg Protein absorbiert werden, anderenfalls sind andere Typen bzw. Chargen zu verwenden.

4 Extraktion

4.1 Handschuhe (vgl. Abb. 1)

Durch die Extraktionsprozedur werden die innere Oberfläche eines Handschuhs und die äußere Oberfläche eines anderen Handschuhs gleichzeitig extrahiert. Das wird erreicht, indem ein zweiter Handschuh in den ersten eingeführt wird und die Extraktionslösung in den Zwischenraum gefüllt wird. Die Masse des Handschuhs (Handschuh 1) wird ermittelt (m_1). An diesem Handschuh wird im Abstand von 20 cm von der Spitze des Mittelfingers gemessen an der Außenseite der Manschette eine Markierung angebracht. Ein zweiter Handschuh wird in den ersten eingeführt, bei anatomisch geformten Handschuhen ist die gleiche Hand auszuwählen. Um eventuell vorhandene Löcher zu erkennen, werden in den inneren Handschuh 100 ml der Farbstofflösung eingefülllt. Wenn die Extraktionslösung nach der Extraktion blau gefärbt ist, ist sie zu verwerfen und die Extraktion mit neuen Handschuhen zu wiederholen.

25–50 ml des Extraktionspuffers werden zwischen die Handschuhe gefüllt. Sie werden mit der Klammer an der 20 cm-Marke nach Entfernen von Luftblasen wasserdicht verschlossen, auf dem Schüttelgerät fixiert und bei Raumtemperatur 60 min in horizontaler Richtung geschüttelt. Danach werden die Handschuhe vorsichtig getrennt und die Pufferlösung wird zur Entfernung von eventuellen Partikeln filtriert. Im Filtrat ist der Proteingehalt zu bestimmen.

4.2 Luftballons

Luftballons sind analog zu der bei Handschuhen angewandten Technik durch Einführen eines zweiten Ballons in den ersten zu extrahieren. Die Masse des äußeren Ballons (Ballon 1)wird er-

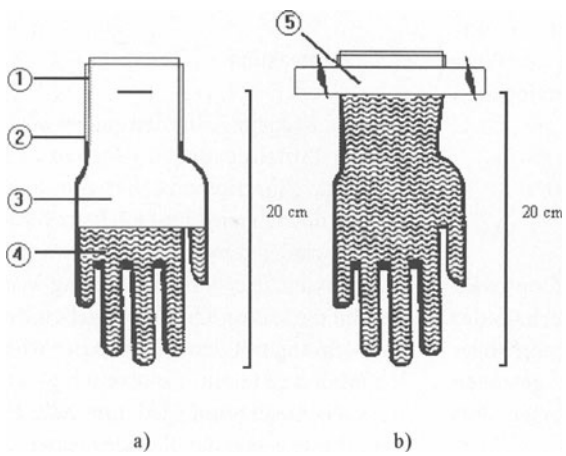


Abb. 1 **Extraktion von Handschuhen. 1. Innerer Handschuh, 2. Äußerer Handschuh, 3. Extraktionspuffer, 4. Farbstofflösung, 5. Klammer.** a) **Anordnung der beiden Handschuhe vor dem Verschließen mit der Klammer,** b) **Anordnung der beiden Handschuhe nach dem Verschließen**

mittelt (m_1). Ca. 1 cm von der Oberkante des äußeren Luftballons entfernt wird eine Markierung angebracht. Zur Erkennung von Löchern werden in den inneren Ballon 10 ml der Farbstofflösung gefüllt. Wenn die Extraktionslösung nach der Extraktion blau gefärbt ist, ist sie zu verwerfen und die Extraktion mit neuen Ballons zu wiederholen.

10–25 ml des Extraktionspuffers werden zwischen die Luftballons gefüllt. Sie werden mit der Klammer an der Markierung nach Entfernen von Luftblasen wasserdicht verschlossen, auf dem Schüttelgerät fixiert und bei Raumtemperatur 60 min in horizontaler Richtung geschüttelt. Danach werden die Ballons vorsichtig getrennt und die Pufferlösung wird zur Entfernung von eventuellen Partikeln filtriert. Im Filtrat ist der Proteingehalt zu bestimmen.

Ist bei kleineren Luftballons diese Technik nicht anwendbar, werden die Ballons einmal in Längsrichtung zerschnitten und durch Schütteln mit 10–25 ml Extraktionslösung in einem 100 ml-Extraktionsgefäß extrahiert.

4.3 Sauger

Bei Beruhigungssaugern wird nur das Gummiteil in die Untersuchung einbezogen.

Vor der Extraktion werden die Proben 10 min in Wasser ausgekocht, vorsichtig abgetrocknet und danach einmal längs durchgeschnitten. Ein Sauger wird in einem 100 ml-Extraktionsgefäß mit 25 ml Pufferlösung (Ernährungssauger) bzw. 15 ml Pufferlösung (Beruhigungssauger) durch Schütteln bei Raumtemperatur 60 min extrahiert. Die Extraktionslösung wird abdekantiert und zur Entfernung von eventuellen Partikeln filtriert. Im Filtrat ist der Proteingehalt zu bestimmen.

4.4 Bestimmung der Masse der extrahierten Proben

Bei Handschuhen und Luftballons wird der nicht extrahierte Teil oberhalb der Markierung nach der Extraktion abgeschnitten, getrocknet und gewogen (m_2). Die Masse des extrahierten Teils wird wie folgt ermittelt:

$$m[g]=m_1[g]-m_2[g]$$

Sauger werden vor dem Auskochen gewogen.

5 Modifizierte Lowry-Methode zur Bestimmung der Latexproteine

Als Blindprobe ist der Extraktionspuffer zu verwenden, alle Bestimmungen sind dreifach durchzuführen.

5.1 Proteinfällung

Bei Handschuhen und Luftballons sind jeweils 1 ml der Blindprobe, der Kalibrierlösungen und der Extraktionslösungen in die Mikrozentrifugengläser zu pipettieren, bei Saugern wird von 1,5 ml Extraktionslösung ausgegangen. Es werden 0,1 ml der Natriumdesoxycholat-Lösung bzw. 0,15 ml zur Extraktionslösung von Saugern zugefügt, nach Durchmischen wird die Reaktionslösung 10 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Reaktionsgefäße in ein Eisbad gestellt. 0,1 ml der Trichloressigsäurelösung und 0,1 ml der Phosphorwolframsäurelösung (je 0,15 ml zur Extraktionslösung von Saugern) werden zugefügt, nach Durchmischen bleibt die Lösung 30 min im Eisbad stehen. Danach werden die Lösungen bei 20000 u/min zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird verworfen, eventuell noch anhaftende Flüssigkeit wird durch Umdrehen, Abtropfen und vorsichtiges Abtupfen auf einem Papiertuch entfernt. Das Protein wird mit 0,2 ml der 0,1 M Natronlauge mit Hilfe eines Vibrationsmischers oder im Ultraschallbad aufgelöst, die Lösung wird über Nacht stehen gelassen.

5.2 Farbreaktion

0,125 ml Reagenz A werden zu den alkalischen Proteinlösungen gegeben und mit dem Vibrationsmischer durchgemischt, danach wird 1 ml Reagenz B zugefügt, wieder gemischt und 15 min stehengelassen. Je 0,39 ml der Lösung werden auf die Mikrotiterplatte gegeben, bei der Messung mit dem Photometer wird je 1 ml in die Halbmikroküvetten pipettiert. Die Absorption wird innerhalb einer Stunde gegen die Blindprobe bei einer Wellenlänge im Bereich zwischen 600 und 750 nm gemessen.

6 Berechnung

Die Meßwerte der Kalibrierungsreihe werden einer Regressionsrechnung unterzogen.

Der Gehalt an extrahierbarem Protein in (µg/g) Gummi wird wie folgt berechnet:

7 Hinweise zu interferierenden Substanzen

Bei der Gummiherstellung verwendete Chemikalien können bei der modifizierten Lowry-Methode Interferenzen ergeben. Einige Beschleuniger (z.B. Dithiocarbamate), Phenole und andere reduzierende Substanzen können die Farbentwicklung erhöhen, andere Substanzen (z.B. oberflächenaktive Stoffe) können die Farbentwicklung reduzieren.

8 Zuverlässigkeit der Methode

Die folgenden Daten wurden in einem Ringversuch an einer zuvor zerkleinerten und homogenisierten Probe von Haushaltshandschuhen ermittelt:

Gehalt	Wiederholbarkeit (r)	Vergleichbarkeit (R)
45,1 µg/g	5,4 µg/g (12%)	20,7 µg/g (46%)

Referenz: Die Erarbeitung der Methode erfolgte auf der Grundlage des Entwurfs prEN 455-3, Februar 1996, „Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch, Teil 3: Prüfung der Biokompatibilität und Anforderungen an die Kennzeichnung der Biokompatibilität“

- P Gehalt an extrahierbarem Protein [µg/g]
- a aus der Kalibrierkurve erhaltene Proteinkonzentration der Meßlösung [µg/ml]
- V_{Kal} zur Proteinfällung eingesetztes Volumen der Kalibrierlösungen [ml]
- V_{Ex} Volumen der Extraktionslösung
- V_P Volumen der zur Proteinfällung eingesetzten Extraktionslösung
- m Masse der extrahierten Probe
- F Korrekturfaktor zu Berücksichtigung der tatsächlichen Konzentration der Ovalbumin-Stammlösung, (c_1=eingewogene Menge Ovalbumin [mg/ml], c_2=tatsächliche Ovalbuminkonzentration [mg/ml], vgl. Pkt. 2)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 817–819 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes

200. Mitteilung*

XXXVI/1. Koch- und Heißfilterpapiere und Filterschichten[1]

Stand: 1.8.1999

Die Empfehlung XXXVI/1, zuletzt geändert nach dem Stand vom 1.6.1998 [Bundesgesundhbl. 41(1998)360], wird wie folgt neu gefaßt:

Gegen die Verwendung von Papieren, die bestimmungsgemäß einer Heißextraktion unterworfen werden (z.B. Kochbeutel, Teebeutel, Heißfilterpapiere) und gegen die Verwendung von Filterschichten, die bestimmungsgemäß einer Extraktion (Filtration) unterworfen werden, als Bedarfsgegenstände i.S. von § 5 Abs. 1 Nr. 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes bestehen keine Bedenken, sofern sie sich für den vorgesehenen Zweck eignen und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

I Allgemeine Rohstoffe**

A Faserstoffe:

1. Natürliche und synthetische Fasern auf Basis von Zellstoff und Cellulosederivaten[2]
2. Synthetische Fasern aus
   a) weichmacherfreiem Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymer
   b) Polyethylen
   c) Polypropylen
   d) Polyester
   sofern diese den jeweils geltenden Anforderungen der Empfehlungen II, III, VII und XVII entsprechen.[3,4]

B Hilfsmittel:

1. Siliziumdioxid
2. Silikate bzw. gemischte Silikate des Aluminiums, Calciums und Magnesiums einschließlich Kaolin und Talkum (frei von Asbestfasern)
3. Kalziumsulfat
4. Titandioxid
5. Kalzium- und Magnesiumkarbonat
6. Aluminiumoxid
7. Aluminiumoxidchlorid.

Die vorgenannten Stoffe müssen den Reinheitsanforderungen unter Nr. 3 in der Empfehlung LII „Füllstoffe für Bedarfsgegenstände aus Kunststoffen" entsprechen.

8. Aktivkohle.[5]

II Allgemeine Fabrikationshilfsstoffe**

A Schleimverhinderungsmittel

a) Enzymatisch wirkende Mittel Fruktosepolysaccharid(Levan)-Hydrolase, 12,5 mg Trockenmasse pro kg Papier, es darf nicht mehr als 1 Einheit Levan-Hydrolase-Aktivität pro g Papier nachweisbar sein,
b) antimikrobiell wirkende Mittel (die verwendeten Stoffe dürfen im Heißwasserextrakt[6] nicht nachweisbar sein[7])

---

* 199. Mitteilung: Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 1999, 42

[1] Diese Empfehlung gilt nur für Papiere, die mit wäßrigen Lebensmitteln in Berührung kommen.

** Rohstoffe und Fabrikationshilfsstoffe, die für sämtliche Verwendungszwecke dieser Empfehlung geeignet sind.

[2] Vgl. DIN 6730 „Papier und Pappe; Begriffe".

[3] Sofern weitere Hilfsmittel, z.B. für die Faserpräparation, benötigt werden, sind diese zu beantragen.

[4] Zur Herstellung von Polyethylen darf über die Festlegungen der Empfehlung III hinaus Polyvinylalkohol als Schutzkolloid verwendet werden. Die Viskosität der 4%igen wäßrigen Lösung des Polyvinylalkohols muß bei 20°C mindestens 5 mPa·s betragen.

[5] Reinheitsanforderungen nach dem Europäischen Arzneibuch

[6] Herstellung des Heißwasserextraktes nach DIN EN 647, des Kaltwasserextraktes nach DIN EN 645

[7] Vgl. Methoden für die Untersuchung von Bedarfsgegenständen aus Papier, Karton und Pappe, erschienen als Loseblattsammlung im Verlag Erich Goltze, Göttingen, herausgegeben vom Verband deutscher Papierfabriken e.V., Bonn, unter dem Titel „Untersuchung von Papieren, Kartons und Pappen für den Lebensmittelkontakt".

1. Chlordioxid
2. Natriumchlorit
3. Wasserstoffperoxid
4. Natriumdithionit
5. Natriumperoxid
6. 1,2-Benzisothiazolin-3-on (Nachweisgrenze der Analysenmethode 5 µg/dm²)
7. Mischung von 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on und 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on im Verhältnis 3:1, höchstens 4 mg/kg (Nachweisgrenze der Analysenmethode 5 µg/dm²)

B Papierveredlungsstoffe

1. Polyacrylamid, sofern es nicht mehr als 0,1% monomeres Acrylamid enthält, höchstens 0,015%
2. Copolymer aus Acrylamid und 2-(N,N,N-Trimethylammonium)ethylmethacrylat, höchstens 0,1%, sofern der Restgehalt an Acrylamid nicht mehr als 0,1% und an 2-(N,N,N-Trimethylammonium)ethylmethacrylat nicht mehr als 0,5% beträgt.
3. Copolymer aus Acrylamid und 2-(N,N,N-Trimethylammonium)ethylacrylat, höchstens 0,1%, sofern der Restgehalt an Acrylamid nicht mehr als 0,1% und an 2-(N,N,N-Trimethylammonium)ethylacrylat nicht mehr als 0,5% beträgt.
4. vernetzte kationische Polyalkylamine[8], und zwar
   a) Polyamin-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Epichlorhydrin und Diaminopropylmethylamin
   b) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Epichlorhydrin und Adipinsäure, Caprolactam, Diethylen triamin und/oder Ethylendiamin
   c) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Adipinsäure, Diethylentriamin und Epichlorhydrin oder einem Gemisch von Epichlorhydrin und Ammoniak
   d) Polyamid-Polyamin-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Epichlorhydrin, Adipinsäuredimethylester und Diethylentriamin
   e) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Epichlorhydrin, Diethylentriamin, Adipinsäure und Ethylenimin, höchstens 0,3%
   f) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Adipinsäure, Diethylentriamin und einem Gemisch aus Epichlorhydrin und Dimethylamin, höchstens 0,1%
   g) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Diethylentriamin, Adipinsäure, Glutarsäure, Bernsteinsäure und Epichlorhydrin, höchstens 4,0%
   h) Polyamid-Epichlorhydrinharz, hergestellt aus Diethylentriamin, Triethylentetramin, Adipinsäure und Epichlorhydrin, höchstens 4,0%
   Von den unter B II 4a)–h) genannten Naßverfestigungsmitteln dürfen insgesamt höchstens 4%, bezogen auf den trockenen Faserstoff des Fertigproduktes, verwendet werden.
5. Vinylformamid-Vinylamin-Copolymer, höchstens 1%
6. Polyethylenimin, modifiziert mit Ethylenglykol und Epichlorhydrin, höchstens 0,2 %[8]
7. Polyhexamethylen-1,6-diisocyanat, modifiziert mit Polyethylenglykolmonomethylether, höchstens 1,2%
8. Polyhexamethylen-1,6-diisocyanat, modifiziert mit Polyethylenglykolmonomethylether und N,N-Dimethylaminoethanol, höchstens 1,2%
9. Galaktomannan, höchstens 0,5%
10. Copolymer aus Styrol, Butylacrylat und Methylmethacrylat, höchstens 5%
11. Copolymer aus Acrylsäuream id und Acrylsäure, vernetzt mit N-Methylenbis(acrylamid), höchstens 1%
12. Melamin-Formaldehyd-Harz, höchstens 3%
    Im Extrakt der Fertigerzeugnisse darf höchstens 1 mg Formaldehyd/dm² nachweisbar sein.

C Konservierungsstoffe

Sorbinsäure
Der aufgeführte Konservierungsstoff darf nur in Mengen verwendet werden, die erforderlich sind, um die unter I, II und III genannten Rohstoffe und Fabrikationshilfsstoffe vor dem Verderb zu schützen.

D Entwässerungsbeschleuniger

Ligninsulfonsäure
Wasserglas, stabilisiert mit 0,42% Natriumtetraborat, bezogen auf die Formulierung

E Dispergiermittel

Calciumstearat, höchstens 0,4%

F Schaumverhütungsmittel

N,N'-Ethylen-bis-stearamid
höhere aliphatische Alkohole (C_8–C_{26}), auch emulgiert [9]

III Spezielle Rohstoffe und Fabrikationshilfsstoffe

A für Kochbeutel

1. Pergamentiermittel Schwefelsäure
2. Neutralisations- und Fällungsmittel
   a) Ammoniak
   b) Natriumkarbonat
   c) Natriumhydrogenkarbonat
   d) Aluminiumsulfat
   e) Natriumaluminat
3. Bindemittel
   Dispersion eines Copolymerisats aus Vinylidenchlorid und Acrylsäuremethylester, sofern dieses der jeweils geltenden Fassung der Empfehlung XIV „Kunststoffdispersionen" entspricht, höchstens 15%

B für Teebeutel

Mittel zu Oberflächenveredlung und -Beschichtung[10]
1. Natriumsalz der Carboxymethylcellulose
2. Methylzellulose
3. Hydroxyethylzellulose
4. Xanthan

[8] Epichlorhydrin darf nicht nachweisbar sein.

[9] Wäßrigen Lösungen mit einem Gehalt von 20 bis 25% dieses Schaumverhütungsmittels dürfen als Emulgatoren höchstens 2% flüssige Paraffine und insgesamt 2% Alkyl- und Aryloxethylate und ihre Schwefelsäureester zugesetzt werden. Die flüssigen Paraffine müssen den Reinheitsanforderungen an flüssige Paraffine entsprechen, s. Teil D S. 7.

C für Heißfilterpapiere und Filterschichten[11] für die Heißfiltration

1. Spezielle Faserstoffe
   anorganische Fasern auf Basis von Aluminiumoxid
2. Fällungsmittel
   a) Aluminiumsulfat
   b) Natriumaluminat

Spezielle Anforderungen für IIIA–IIIC:
Bei der Extraktion mit heißem Wasser darf der Gesamttrockenrückstand des Extraktes[7] höchstens 10 mg/dm² bzw. bei Filterschichten höchstens 10 mg/g und der Gesamtstickstoffgehalt dieses Extraktes (bestimmt nach Kjeldahl) höchstens 0,1 mg/dm² bzw. bei Filterschichten 1 mg/dm² bzw. 0,1 mg/g betragen[12]. Die Papiere und Filterschichten dürfen die Lebensmittel geruchlich und geschmacklich nicht beeinflussen. Sie dürfen keinen Hemmhof bewirken [13].

D Filterschichten[11] für die Kaltfiltration[6]

1. Spezielle Faserstoffe
   a) Fasern auf Basis von Aluminiumoxid
   b) Kohlefasern
   c) Fasern, hergestellt aus einfachen und gemischten Silikaten (z.B. Glasfasern)
   d) Polyoxymethylenfasern gemäß Empfehlung XXXIII
2. Fällungsmittel
   a) Aluminiumsulfat
   b) Natriumaluminat
3. Binde- und Naßverfestigungsmittel
   a) Polyethylendispersion gemäß Empfehlung XIV, höchstens 4%
   b) Neutralharze auf Basis Abietinsäure (Kolophonium)/Maleinsäure/Fumarsäure gemäß Empfehlung XXXVI, höchstens 4%
   c) Polyethylenimin, höchstens 0,5%
   d) anionisches Polyacrylamid gemäß Empfehlung XXXVI, höchstens 0,3%.

Von den unter D.3 genannten Binde- und Naßfestmitteln dürfen insgesamt höchstens 4%, bezogen auf den trockenen Faserstoff des Fertigproduktes, verwendet werden.
4. Spezielle Hilfsmittel
   Polyvinylpolypyrrolidon

Spezielle Anforderungen für IIID:
Der Gesamttrockenrückstand des Kaltwasserextraktes[7] darf höchstens 5 mg/g der Filterschichten, davon 3 mg/g anorganischer Anteil, betragen. Der Gesamtstickstoffgehalt des Extraktes (bestimmt nach Kjeldahl) darf höchstens 3 mg/g der Filterschicht betragen. Es darf höchstens 0,3 mg Formaldehyd/g nachweisbar sein. Die Filterschichten dürfen die Lebensmittel geruchlich und geschmacklich nicht beeinflussen. Sie dürfen keinen Hemmhof bewirken[13].

---

[10] Soweit die genannten Stoffe den allgemeinen und speziellen Reinheitsanforderungen der Verordnung zur Neuordnung lebensmittelrechtlicher Vorschriften über Zusatzstoffe vom 23.1.1998, Anlage 2 (Verkehrsbezeichnungen und Reinheitsanforderungen von für technologische Zwecke zugelassenen Zusatzstoffen) entsprechen (BGbl. I S. 230).

[11] Unter Filterschichten sind Produkte ab einer flächenbezogenen Masse von 500 g/m² zu verstehen.

[12] Die Bestimmung des Gesamtstickstoffgehaltes sollte nicht unmittelbar nach der Papierherstellung erfolgen, sondern erst nach etwa acht Tagen bzw. bei Inverkehrbringen der Papiere. Da die Naßverfestigung mit kationischen Polyalkylaminen erst nach acht Tagen beendet ist, kann der Gesamtstickstoffgehalt des Extraktes von Papieren, die vor Beendigung der Naßverfestigung untersucht werden, mehr als 0,1 mg/dm² betragen.

[13] Bestimmung des Übergangs antimikrobieller Bestandteile gemäß DIN EN 1104.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 820–822 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Formaldehyd und Human-Biomonitoring

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Die umweltmedizinische Bedeutung von Formaldehyd beruht im wesentlichen auf

- der sensibilisierenden Wirkung durch Hautkontakt,
- der lokal reizenden Wirkung auf die Schleimhäute der Augen und oberen Atemwege,
- der möglicherweise krebserzeugenden Wirkung beim Menschen und
- einer weiten Verbreitung [1–3].

Zur Überwachung einer möglichen Formaldehydexposition mit Hilfe des Human-Biomonitoring werden (leider) in der umweltmedizinischen Praxis (häufig) die Bestimmung des Formaldehydmetaboliten Ameisensäure im Urin, aber auch die direkte Formaldehydbestimmung im Blut herangezogen. Im folgenden wird ausgeführt, daß die Formiatkonzentration (Ameisensäure) im Urin und die Formaldehydkonzentration im Blut als Parameter im Rahmen eines Human-Biomonitorings im umweltmedizinischen Bereich nicht geeignet sind, eine erhöhte Exposition durch Formaldehyd anzuzeigen. Schätzungen gehen davon aus, daß die tägliche inhalative Formaldehyd-Aufnahme des Menschen über die Außenluft durchschnittlich bei 0,05 mg, über die Wohninnenraumluft im Mittel um 1 mg und durch aktives Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag zusätzlich bei 1 mg liegt. Die tägliche nahrungsbedingte Aufnahme von Formaldehyd hängt von der Zusammensetzung der Nahrung ab und schwankt durchschnittlich zwischen 1 und 15 mg. Die Konzentrationen im Trinkwasser liegen normalerweise unterhalb von 0,1 mg/l, so daß mit einer durchschnittlichen Aufnahme von unter 0,2 mg/Tag dieser Expositionspfad weniger stark ins Gewicht fällt [3].

Formaldehyd wird nicht nur exogen aufgenommen, sondern kommt als endogenes Stoffwechselprodukt in allen Geweben vor. Er entsteht bei der Dehydrogenierung von Methanol, bei der oxidativen Demethylierung, bei der Aminooxidation und bei der Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren. Durch die spezifisch wirkende Formaldehyd-Dehydrogenase (FDH) wird er zu Ameisensäure umgewandelt. Dieses Enzym benötigt Glutathion als Cofaktor. FDH kommt in den Erythrozyten und in der Leber vor und baut Formaldehyd mit einer Halbwertszeit von 1,5 min zu Ameisensäure ab [4].

Ameisensäure ist jedoch kein spezifisches Abbauprodukt von Formaldehyd, sondern entsteht als ein Metabolit von verschiedenen endogen gebildeten bzw. mit der Nahrung aufgenommenen Verbindungen (z.B. Methanol, Aceton u.a.). Sie wird teilweise mit dem Urin ausgeschieden (ca. 30%) und teilweise weiter zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt [4]. Außerdem entsteht sie, abhängig vom Folsäuregehalt, im Stoffwechsel essentieller Aminosäuren wie Glycin, Histidin, Tryptophan und Serin und bei der Synthese von Purinen, Pyrimidinen, Methionin und Cholin [4, 5].

Die renale Ausscheidung von Formiat wird überwiegend durch die im normalen Stoffwechsel endogen gebildete Ameisensäure bestimmt. Dieser Beitrag ist meist größer als die Aufnahme durch Nahrungsmittel und der Anteil, der durch die Umwandlung verschiedener Schadstoffe wie Aceton, Methanol und Formaldehyd beigesteuert wird [6]. Die Schwankungsbreite der Formiat-Ausscheidung ist sowohl inter- wie auch intraindividuell groß (Tabelle 1).

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um die Formiat-Konzentration im Urin von kurzzeitig, langzeitig und nicht-exponierten Personen zu bestimmen. In den Tabellen 2 und 3 sind Werte aus zwei Studien zusammengefaßt.

Schmid et al. [5] stellten fest, daß die auf das Urinvolumen bezogene Formiatausscheidung nach Exposition durch Formaldehyd zwar auf Gruppenbasis signifikant erhöht war, aber zwischen der individuellen Ameisensäureausscheidung vor und nach der Formaldehydexposition kein signifikanter Zusammenhang bestand. Wenn die Ausscheidung auf den Kreatiningehalt bezogen wurde, ließ sich auch auf Gruppenbasis kein signifikanter Unterschied feststellen. Ebenso wurde zwi-

Tabelle 1
Intraindividuelle Variabilität der Ameisensäurekonzentration im Harn von beruflich nicht Exponierten* [7]

Versuchsperson	Ameisensäure (mg/g Kreatinin) im Morgenurin	Ameisensäure (mg/g Kreatinin) im Nachmittagsurin
1	7,7–26,2	2,7–12,0
2	8,1–17,1	12,2–21,1
3	2,9– 9,7	7,2–20,0
4	4,8–18,4	3,0–17,0
5	7,9–16,3	7,0–28,2

** Angegeben sind jeweils die niedrigsten und höchsten Werte von fünf Meßtagen*

schen Ernährungsgewohnheiten, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Beruf und Krankheiten einerseits und der Höhe der Formiatausscheidung andererseits keine Korrelation gefunden [5, 6]. Heinzow und Ellrott stellten einzig eine Korrelation zwischen der Höhe der Ameisensäureausscheidung und dem Alter fest: Die höhere Ameisensäurekonzentration im Urin im fortgeschrittenen Alter wird auf ein größeres Defizit an Folsäure zurückgeführt. Weiter stellten Heinzow und Ellrott bei sieben Probanden nach einmaliger oraler Zufuhr von 10 mg Methanol/ kg Körpergewicht eine durchschnittliche 1,5fache Erhöhung der Formiatausscheidung fest, die aber im Rahmen der intraindividuellen Tagesschwankungen lag. Andere Autoren dagegen weisen auf eine signifikante Erhöhung der Ameisensäureausscheidung nach erhöhter Formaldehydexposition hin. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Studien findet sich bei Schiwara [7], wobei auf zwei weitere Fehlerquellen hingewiesen wird:

1. Es ist nicht nur der Zeitpunkt der Probenahme von Bedeutung, sondern auch der Weitertransport und die Lagerung der Probe. Werden die Proben bei Raumtemperatur gelagert bzw. transportiert, kommt es zu einer Veränderung der Ameisensäurekonzentration. Je nach pH-Wert, Citrat- und Sauerstoffkonzentration können Bakterien für eine Produktion oder für einen Abbau von Formiat im Urin sorgen. Durch Zugabe von Eisessig oder Thymol in Isopropanol kann dies verhindert werden.
2. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt nach einer Exposition die Formiatkonzentration im Harn am höchsten ist. Teilweise wurden die Proben unmittelbar nach Ende der Exposition gewonnen, teilweise erst Stunden später, wobei die Konzentrationen zu einem späteren Zeitpunkt anscheinend höher liegen als unmittelbar nach Beendigung der Exposition.

Schiwara [7] berechnete die mögliche Erhöhung der Formiatausscheidung nach einer erhöhten Aufnahme von Formaldehyd über die Raumluft. Er ging davon aus, daß etwa 30% der Ameisensäure mit dem Urin ausgeschieden werden, während etwa 70% metabolisiert werden. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, reicht die theoretisch zu erwartende zusätzliche Ausscheidung selbst bei Belastungen im Bereich des MAK-Wertes von 0,5 ppm nicht aus, um in Anbetracht der intraindividuellen Schwankungsbreite von ca. 3 bis 30 mg/g Kreatinin (Tabelle 1) zu einer sicher erkennbaren Erhöhung zu führen.

Aus diesen Ausführungen wird ersichtlich, daß die Ausscheidung von Ameisensäure nicht schadstoffspezifisch ist und starken individuellen Schwankungen unterliegt. Für ein Human-Biomonitoring kann ein Parameter nur

Tabelle 2
Konzentrationen von Ameisensäure im Urin von beruflich nicht-exponierten Personen

	Heinzow und Ellrott (1992) [6] *n*=94				Schmid et al. (1994) [5] *n*=70			
	Median	95. Perz.	Min.	Max.	Median	95. Perz.	Min.	Max.
Konz. [mg/l Urin]	12	60	1	190	13,6	–	1,0	95,1

Tabelle 3
Berechnete Formaldehydaufnahme und Formiatausscheidung pro Tag in Abhängigkeit der Formaldehydkonzentration in der Raumluft [7]

Formaldehyd in der Raumluft ppm	Formaldehyd in der Raumluft mg/m³	Inhalierter Formaldehyd mg/24 h*	Ameisensäure im Harn mg/24 h
0,1	0,12	ca. 2	ca. 1
0,5	0,60	ca. 12	ca. 5
1,0	1,20	ca. 24	ca. 10
5,0	6,00	ca. 120	ca. 54

** Atemvolumen=14 l/min*

dann sinnvoll herangezogen werden, wenn er spezifisch und ausreichend empfindlich einer Schadstoffexposition zugerechnet werden kann. Eine Erhöhung der Formiatkonzentration nach Formaldehydexposition wird zwar von den meisten Autoren angegeben, jedoch liegen diese Werte oft innerhalb des Referenzbereiches. Werte oberhalb des Referenzbereiches bedeuten nicht automatisch eine vorangegangene erhöhte inhalative Formaldehydexposition, Werte unterhalb des Referenzbereiches schließen eine Exposition nicht aus.

Die Formiat-Konzentration im Urin sollte daher nicht als Parameter im Rahmen eines Human-Biomonitorings im umweltmedizinischen Bereich für die Beurteilung einer erhöhten Exposition durch Formaldehyd herangezogen werden. Auch eine direkte Formaldehyd-Bestimmung im Blut kommt nicht in Frage, da, wie oben erläutert, eine hohe endogene Bildungsrate und eine schnelle Eliminationsrate vorliegen.

Liegt der Verdacht einer erhöhten Formaldehydbelastung in der Innenraumluft vor, muß er zunächst durch Messungen bestätigt werden, wobei bei der Probenahme die VDI-Richtlinie 4300 Blatt 3 [8] zu beachten ist. Ziel ist es, die Belastungsquelle zu finden und nach Möglichkeit zu entfernen, zumindest aber ihren Beitrag zur Formaldehydkonzentration soweit zu minimieren, daß langfristig der wohnhygienische Richtwert von 0,1 ppm in Aufenthaltsräumen [9, 10] deutlich unterschritten wird.

Literatur

1. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995) ***Wood Du*st and Formaldehyde.** Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Volume 62: 336
2. Pesch B, Schlipköter H-W, Wichmann H-E (1993) **Umweltschadstoffe: VI-4, Organische Verbindungen/Formaldehyd.** In: Wichmann H-E, Schlipköter H-W, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Loseblattsammlung, 1. Erg. Lfg. 6: 1–20
3. WHO (World Health Organization) (1998) **Environmental Health Criteria 89: Formaldehyde.** WHO, Geneva, 1989
4. Boeninger MF (1987) **Formate in Urine as a Biological Indicator of Formaldehyd Exposure: A Review.** Am Ind Hyg Assoc J 48: 900–908
5. Schmid K, Schaller K-H, Angerer J, Lehnert G (1994) **Untersuchungen zur Dignität der Ameisensäureausscheidung im Harn für umwelt- und arbeitsmedizinische Fragestellungen.** Zbl Hyg 196: 139–152
6. Heinzow B, Ellrott T (1992) **Ameisensäure im Urin – ein sinnvoller Parameter der umweltmedizinischen Diagnostik?** Zbl Hyg 192: 455–461
7. Schiwara H-W (1992) **Ameisensäure im Harn als biologischer Indikator einer Formaldehydexposition.** Klin Lab 38: 418–424
8. VDI (Verein Deutscher Ingenieure) (1997) **Messung von Innenraumluftverunreinigungen. Probenahmestrategien für Formaldehyd.** VDI-Richtlinie 4300 Blatt 3. Beuth, Berlin
9. Bundesgesundheitsamt (1977) **Neuer Aufgabenbereich beim Bundesgesundheitsamt. Bewertungsmaßstab für Formaldehyd in der Raumluft.** BGA-Pressedienst 19/77, 12.10.1977
10. Bundesgesundheitsamt (1992) **Zur Gültigkeit des 0,1-ppm-Wertes für Formaldehyd.** Bundesgesundhbl 35: 482–483

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 823–824 © Springer-Verlag 1999

Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin?

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Bis Anfang der 90er Jahre waren Dimercaprol und $CaNa_2EDTA$ die etablierten Chelatbildner bei der Behandlung von Metallvergiftungen. Ein großer Nachteil dieser beiden Substanzen ist deren relativ hohe Toxizität sowie die Notwendigkeit ihrer parenteralen Applikation. Deshalb konzentrierten sich die Forschungen auf die Entwicklung neuer Chelatbildner, die bei gleicher oder gar besserer Effizienz sowohl weniger toxisch als auch oral applizierbar sind. Inzwischen verfügen wir mit den beiden neueren Chelatbildnern DMPS und DMSA über zwei Antidote, die diese Bedingungen in besserer Weise erfüllen. Es handelt sich dabei um zwei chemisch nahe verwandte, vicinale Dithiolverbindungen mit einem sehr ähnlichen Wirkungsprofil. Sie sind gut wirksam, gut verträglich, relativ spezifisch und leicht zu verabreichen und stellen damit gegenüber den früher etablierten Chelatbildnern eine deutliche Verbesserung dar.

Beim DMPS handelt es sich um ein Racemat des Natriumsalzes der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure, das in der Bundesrepublik Deutschland als Dimaval®, als DMPS-Heyl® bzw. als Dimercuval® im Handel ist. Anwendung findet DMPS insbesondere bei Vergiftungen mit Quecksilber, Blei und Arsen. Bei akuten Intoxikationen wird DMPS intravenös in einer Dosis von 10–30 mg/kg KG pro Tag appliziert. Bei chronischen Metallvergiftungen wird DMPS oral verabreicht, hier erhalten Erwachsene 3×100 mg DMPS pro Tag, während Kindern eine Tagesgesamtdosis von 5 mg/kg KG, auf 3 Einzeldosen verteilt, verabreicht wird.

Beim DMSA handelt es sich um die meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure (meso-2,3-dimercaptosuccinic-acid), die zur Zeit unter der Bezeichnung Chemet® als Importpräparat zur Verfügung steht. Den allgemeinen Dosierungsempfehlungen entsprechend, besteht ein Behandlungszyklus aus insgesamt 19 Tagen, wobei eine Einzeldosis von 10 mg/kg KG in den ersten fünf Tagen alle acht Stunden und über weitere 14 Tage alle zwölf Stunden verabreicht wird [1–3]. Zwischen zwei Behandlungszyklen sollte mindestens ein Intervall von zwei Wochen liegen. Für die Therapie akuter Vergiftungen sind diese neuen Chelatbildner mittlerweile unverzichtbar geworden. Ihre gute Verträglichkeit sowie die Möglichkeit ihrer oralen Applikation haben aber gleichzeitig dazu geführt, daß diese neuen Chelatbildner auch im Bereich der Umweltmedizin bei vermuteten chronischen Metallvergiftungen eingesetzt werden. Jedoch sind heute noch zu viele Fragen ungeklärt, um eine solche Erweiterung des Indikationsspektrums generell empfehlen zu können.

1. Die uns zur Verfügung stehenden Ergebnisse einer Chelattherapie mit klinischer Verbesserung beziehen sich nahezu ausschließlich auf die Behandlungen akuter Metallvergiftungen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres auf chronische Metallvergiftungen übertragbar, zumal das Mobilisierungsverhalten der Chelatbildner bei akuten und chronischen Metallvergiftungen unterschiedlich sein kann.
2. Wir verfügen heute selbst bei den akuten Metallintoxikationen noch über keine Richtwerte, ab welcher Konzentration im Blut oder Urin eine Chelattherapie überhaupt indiziert ist. Lediglich für die Bleiintoxikation im Kindesalter gilt heute eine Bleikonzentration im Vollblut von 450 µg/l als unstrittiger Richtwert für eine Chelattherapie [2].
3. Dosierung, Applikationsform und Dauer sowie Effektivität und Sicherheit einer Chelattherapie bei chronischen Metallvergiftungen sind nicht ausreichend untersucht.
4. Die Sicherheit einer Langzeittherapie mit Chelatbildnern ist weitgehend unbekannt [4].
5. Die Chelatbildner-induzierte Umverteilung der Metalle im Organismus, ein in der Vergangenheit nur wenig beachtetesPhänomen, kann u.U. zu einer Zunahme der Vergiftungssymptomatik führen. Bei einigen Chelatbildnern konnte gezeigt werden, daß die Chelattherapie nicht nur zu einer gesteigerten renalen Metallelimination,

sondern auch zu einer Umverteilung des Metalls im Organismus mit einer Anreicherung des toxischen Metalls in kritischen Organen wie z.B. dem Gehirn geführt hat [5–11].

6. Bis heute gibt es keine zuverlässigen Studien darüber, ob der klinische Verlauf einer chronischen Metallvergiftung durch eine Chelattherapie überhaupt günstig beeinflußt werden kann [12–16].
7. Der Mobilisationstest mit DMPS zur Beurteilung einer amalgambedingten Hg-Belastung bringt keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber der Bestimmung der spontanen Hg-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Die Validität eines solchen Mobilisationstests ist, wie bei Drasch et al. [17] und Kleber et al. [18] ausgeführt, nicht gegeben. Zudem gibt es für die stimulierten Hg-Ausscheidungen im Urin weder Referenzwerte, noch wissenschaftlich abgesicherte Werte, ab denen eine gesundheitliche Bedenklichkeit besteht, so daß aus den Ergebnissen des DMPS-Mobilisationstests auch keine therapeutischen Konsequenzen abgeleitet werden können [19].

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß wir heute mit dem DMPS und dem DMSA über zwei Antidote verfügen, die für die Behandlung akuter Metallvergiftungen unverzichtbar geworden sind. Ihre Anwendung bei vermeintlichen chronischen Metallvergiftungen, wie sie in der Umweltmedizin zum Teil praktiziert wird, ist aufgrund der vorliegenden Datenlage jedoch nicht zu rechtfertigen. Nach Auffassung der Kommission „Human-Biomonitoring" ist auch ein Überschreiten der HBM-II-Werte in der Regel noch keine Indikation für eine Chelattherapie. Einzige Ausnahme bleibt die Bleiintoxikation im Kindesalter. Hier ist ab einer Bleikonzentration von 450 µg/l Vollblut die Indikation für eine Chelattherapie gegeben.

Literatur

1. Angle CR (1993) **Childhood lead poisoning and its treatment.** Annu Rev Pharmacol Toxicol 32:409–434
2. Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics (1995) **Treatment guidelines for lead exposure in children.** Pediatr 96: 155–160
3. Mann KV, Travers JD (1991) **Succimer, an oral lead chelator.** Clin Pharm 10: 914–922
4. Graziano JH (1993) **Conceptual and practical advances in the measurement and clinical management of lead toxicity.** Neurotoxicology 14(2–3): 219–224
5. Aposhian HV, Carter DE, Hoover TD, Chin-An Hsu, Maiorino RM, Stine E (1984) **DMSA, DMPS, and DMPA – as arsenic antidotes.** Fundamental and Applied Toxicology 4: S58–S70
6. Berlin M, Jerksell L-G, Nordberg G (1965) **Accelerated uptake of mercury by brain caused by 2,3-dimercaptopropanol (BAL) after injection into the mouse of a methylmercuric compound.** Acta Pharmacol Toxicol 23: 312–320
7. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C (1987) **Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy.** J Pharmacol Exp Ther 243(3): 804–813
8. Graziano JH (1986) **Role of 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning.** Med Toxicol 1: 155–162
9. Hoover TD, Aposhian HV (1983) **BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain.** Toxicol Appl Pharmacol 70: 160–162
10. Kreppel H, Paepcke U, Thiermann H, Szinicz L, Reichl FX, Singh PK, Jones MM (1993) **Therapeutic efficacy of new dimercaptosuccinic acid (DMSA) analogues in acute arsenic poisoning in mice.** Arch Toxicol 67: 580–585
11. Schäfer SG, Storp M, Richter E (1982) **Subchronic treatment with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in methylmercury poisoning.** Bull Environm Contam Toxicol 29:416–421
12. Glotzer DE (1993) **The current role of 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in the management of childhood lead poisoning.** Drug Safety 9(2): 85–92
13. Hofmann U, Segewitz G (1975) **Influence of chelation therapy on acute lead intoxication in rats.** Arch Toxicol 34(3): 213–225
14. Kosnett MJ (1992) **Unanswered questions in metal chelation.** J Toxicol Clin Toxicol 30(4): 529–547
15. Mortensen ME, Walson PD (1993) **Chelation therapy for childhood lead poisoning.** Clin Pediatr 32: 284–291
16. Mortensen ME (1994) **Succimer chelation: What is known?** J Pediatr 125
17. Drasch G, Scharl K, Roider G, Schiwara HW, Zilker T, Steiner M, Schümann M (1997) **Aussagekraft des DMPS-Test auf Quecksilber.** Umweltmed Forsch Prax 2(1): 2–10
18. Kleber JJ, Ganzert M, Zilker T (1995) **Quecksilberkonzentration im Urin nach DMPS-Gabe: Korrelation zur Anzahl der Amalgamfüllungen.** In: Friberg LT, Schrauzer GN (Hrsg) Status Quo and Perspectives of Amalgam and other Dental Materials. Thieme, Stuttgart New York, pp 61–69
19. Eis D, Ewers U, Schweinsberg F, Wilhelm M (1997) **Pro und Contra DMPS-Mobilisationstest.** Umweltmed Forsch Prax 2(3): 161–164

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 825-826 © Springer-Verlag 1999

Editorial

J. Denner
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Xenotransplantation 1999

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

in Deutschland werden jährlich etwa 2300 Nieren, 540 Herzen und 720 Lebern transplantiert. Auf der Warteliste stehen jedoch 11 000 Dialysepatienten, die eine Niere benötigen, und etwa 2000 Herz- und Leberpatienten. Ein Viertel dieser Patienten verstirbt, bevor sie ein Organ erhalten haben. Diese Zahlen, hinter denen persönliches Leiden steht, sind zu berücksichtigen, wenn man über Lösungswege zur Behebung des Organmangels diskutiert. Höhere Spendenbereitschaft, die Prävention der Erkrankungen, die zum Organverlust führen und neue Therapien sind ebenso im Gespräch wie „Tissue-Engineering" auf der Basis von Stammzellen wie auch die Xenotransplantation. Letztere ist von allen Alternativen zur Allotransplantation forschungsmäßig am weitesten fortgeschritten, und alle Pros und Contras ihrer Anwendung werden in der Öffentlichkeit bereits intensiv diskutiert. Zum ersten Mal in der Geschichte der Medizin wird über eine Technologie diskutiert, die praktisch noch nicht angewendet wird (zumindest was die Übertragung von Organen betrifft – wenn man von wenigen mißlungenen Versuchen der Übertragung von Organen von Affen auf den Menschen einmal absieht). Ein Vorgehen, das beispielgebend für die Einführung zukünftiger Technologien werden könnte.

Drei wesentliche Probleme müssen gelöst werden, bevor die Xenotransplantation von Geweben und Organen klinische Realität werden kann. Zum einen muß die immunologische Abstoßung überwunden werden. Die Produktion transgener Tiere (aus verschiedenen Gründen bietet sich das Schwein als Organspender an) führte zur Vermeidung der hyperakuten Abstoßung durch das Komplementsystem mittels präformierter Antikörper. Es bleibt wie bei der Allotransplantation, deren Erfolg wesentlich von der genetischen Verwandtschaft abhängt, die spezifische humorale und zelluläre Immunität. Allerdings handelt es sich bei den Spendern um sehr entfernte „Verwandte". Zur Unterdrückung der Abstoßung müssen möglicherweise neue Immunsuppressiva entwickelt werden, denn die Erhöhung der Dosis der alten würde unweigerlich, wie von der Allotransplantation bekannt, zu höheren Tumor- und Infektionsraten führen. Zweitens, die Organe und die von ihnen produzierten Proteine müssen im Organismus voll funktionsfähig sein. Weiterhin muß sichergestellt werden, daß bei der Übertragung der Organe keine Mikroorganismen übertragen werden, die den Menschen infizieren und krank machen können.

Im Falle der Xenotransplantation besteht durch die Übertragung von Erregern, die sich an den Menschen adaptieren können, die Möglichkeit der Gefährdung Dritter und der Gesellschaft als Ganzes. HIV-1 und HIV-2 wurden von Affen auf den Menschen übertragen und haben sich dadurch in der menschlichen Population ausgebreitet. Das Ebola-Virus und TSE sind weitere Beispiele einer Übertragung über die Artgrenzen hinweg. Schweine-Erreger, die man kennt und die den Menschen infizieren können, wird man durch Auswahl der Tiere und durch Impfung beseitigen. Schwieriger wird es bei den endogenen Retroviren, die im Genom aller Säuger, darunter eben

Dr. Joachim Denner
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59,
D-63225 Langen, e-mail: denjo@pei.de

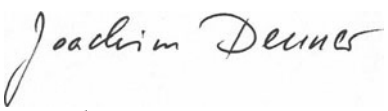
auch der Schweine, verankert sind. Noch schwieriger wird es bei unbekannten Erregern, für die es keine Nachweissysteme gibt.

Nur wenige der 50 oder mehr porzinen endogenen Retroviren (PERVs) sind bislang charakterisiert. Die bekannten PERVs sind mit den Retroviren der Maus, der Katze und des Gibbonaffen verwandt. Diese Viren können Leukämien und fatale Immunschwächen hervorrufen. Obwohl wir wissen, daß PERVs humane Zellen infizieren, und daß PERV immunsuppressiv auf humane Immunzellen wirkt [1], bleibt unklar, ob eine Vermehrung im Transplantatempfänger stattfinden kann und ob das Virus damit pathogen ist. In einer unlängst veröffentlichten Studie wurden nach der Übertragung geringer Mengen von nichttransgenen Schweinezellen oder nach einer Ex-vivo-Perfusion von Schweineorganen keine Hinweise für eine PERV-Infektion der zumeist nicht immunsupprimierten Patienten gefunden [2]. Allerdings würden bei der Übertragung transgener Organe größere Mengen an Zellen in einen stark immunsupprimierten Organismus eingebracht, und weitaus längere Kontaktzeiten, bedingt durch eine hoffentlich lange Überlebensdauer des transplantierten Organs würden auftreten. Hinzu kommt, daß das menschliche Komplementsystem das von transgenen Tieren produzierte Virus im Schafspelz aus menschlichen Proteinen nicht eliminieren kann. Das bedeutet, daß die Möglichkeit der Übertragung von PERVs bei Empfängern von Schweineorganen wesentlich größer ist als bei den Patienten der Studie. Da es wegen der hohen Zahl der PERVs kaum gelingen wird, „Knock out"-Tiere zu produzieren, könnte eine Impfung einen Ausweg darstellen.

„Neben den naturwissenschaftlichen Aspekten sind bei der Xenotransplantation auch ethische, tierethische und juristische Aspekte zu diskutieren."

Neben den naturwissenschaftlichen Aspekten der Xenotransplantation sind auch ethische, tierethische und juristische Aspekte zu diskutieren. Dazu wurde am 20.2.1998 am Paul-Ehrlich-Institut die „Deutsche Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation", kurz DAX, gegründet, die von Dr. Ralf Tönjes und mir geleitet wird. In der DAX arbeiten Mediziner, Veterinäre, Immunologen, Virologen, Mikrobiologen, Ethiker, Juristen, Vertreter der Pharmaindustrie und der zulassenden Behörden mit. Ziel der DAX ist es, die Forschung zur Machbarkeit und Sicherheit der Xenotransplantation voranzubringen und sowohl im nationalen als auch im internationalen Rahmen an Richtlinien zur Durchführung präklinischer und klinischer Studien mitzuarbeiten. Der Abdruck der Zusammenfassungen der Vorträge des 2. Symposiums der DAX in diesem Heft vermittelt den Stand der Erkenntnisse und Diskussionen.

Ihr



Joachim Denner

Literatur

1. Denner J (1999) **Immunsuppression durch Retroviren: Implikationen für die Xenotransplantation.** Tx Med 11: 223-233
2. Paradis K, et al.(1999) **Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue.** Science 285: 1236-1241

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 827–833 © Springer-Verlag 1999

M. Schopen
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln

Die Einführung der International Classification of Diseases (ICD-10) in Deutschland

Werkzeuge und Informationen im Internet

Zusammenfassung

Die allgemeine Einführung der ICD-10 für die Morbiditätsverschlüsselung in Deutschland steht unmittelbar bevor. In dem vorliegenden Beitrag sollen die elektronischen Versionen der Klassifikation kurz vorgestellt werden. Über die amtlichen Ausgaben hinaus stellt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) weitere Hilfsmittel für die tägliche Arbeit und die epidemiologische Forschung bereit: die ICD-10-Metadaten, die ICD-Überleitungstabelle und den ICD-10-Diagnosenthesaurus. Alle Dateien können entgeltfrei über das INTERNET bezogen werden.

Schlüsselwörter

Internationale Klassifikation der Krankheiten · Internet · Medizinische Dokumentation · ICD-10

Der Sinn von Klassifikationssystemen wird im ärztlichen Alltag nicht immer klar. Die meisten niedergelassenen Ärzte notieren Diagnosen im Klartext; im Krankenhaus ist die Klassifizierung von Diagnosen dagegen schon seit mehr als zehn Jahren üblich. Zweifelsohne ist die Kommunikation im Gesundheitswesen durch die medizinische Fachsprache unmittelbar möglich; eventuelle Verständnisfragen lassen sich leicht durch den Blick in ein Wörterbuch oder durch Rückfrage klären. Damit scheint Klartext für die medizinische Dokumentation auszureichen; begriffliche Ordnungssysteme wie Klassifikationen, Nomenklaturen oder Thesauri wirken als unnötiger Ballast.

Dennoch ist die medizinische Fachsprache wenig standardisiert. Für einen einzelnen Sachverhalt gibt es oft zahlreiche Bezeichnungen – so gelten Heufieber, Heuschnupfen oder Pollinose als Synonyme für die saisonale allergische Rhinitis.

Alltägliche Abkürzungen wie HWI oder CVI sind mehrdeutig (Homonyme) – man denkt an Hinterwandinfarkt oder Harnwegsinfekt, an chronisch-venöse oder zerebro-vaskuläre Insuffizienz. Klartext kann daher weitergehende Auswertungen in der medizinischen Dokumentation erheblich behindern. Die Frage nach der Anzahl der im letzten Jahr in einer Klinik behandelten Krebspatienten ließe sich nur mit sehr hohem Aufwand beantworten; eine umfassende Literaturrecherche nach aktuellen Behandlungsschemata für die Pollinose müßte zahlreiche Synonyme mit einbeziehen. Hier schaffen begriffliche Ordnungssysteme Klarheit.

„Um eine einheitliche und kontinuierliche Datenbasis für statistische Auswertungen und Vergleiche zu schaffen, schreibt der Gesetzgeber Ordnungssysteme in der medizinischen Dokumentation vor."

Um eine einheitliche und kontinuierliche Datenbasis für statistische Auswertungen und Vergleiche zu schaffen, schreibt der Gesetzgeber seit langem vor, welche Ordnungssysteme in der medizinischen Dokumentation einzusetzen sind. In der Bundesrepublik Deutschland sind das v.a.

Dr. med. Michael Schopen
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI),
Weißhausstraße 27, D-50939 Köln
e-mail:schopen@dimdi.de

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 827–833 © Springer-Verlag 1999

M. Schopen

The implementation of ICD-10 in Germany – Tools and Information on the Internet

Summary

ICD-10 is to be implemented for morbidity coding in Germany soon. The electronic versions of ICD-10 are introduced. For everyday work with the classification and for epidemiological research further tools are provided by DIMDI: ICD-10 meta files, ICD conversion tables, ICD-10 thesaurus of diagnostic terms. All files are available free of charge via the INTERNET.

Key words

International Classification of Diseases · Internet · Medical Documentation · ICD-10

- die internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) für die Diagnosendokumentation (§§ 295 und 301 Sozialgesetzbuch V, Bundespflegesatzverordnung, Krankenhausstatistik- und Krankenhausfinanzierungsgesetz),
- der Operationenschlüssel nach § 301 Sozialgesetzbuch V (OPS-301) für die Dokumentation operativer Eingriffe,
- die Nomenklatur der Medizinprodukte (UMDNS) für die Meldungen nach dem Medizinproduktegesetz (§§ 17, 25, 29 und 31 MPG).

Die Verantwortung für die deutschsprachigen Ausgaben dieser gesetzlich vorgeschriebenen Ordnungssysteme liegt beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln. Dort wurde Anfang der 90er Jahre eine Arbeitsgruppe aufgebaut, die die deutschsprachigen Ausgaben dieser Ordnungssysteme erstellt und pflegt. Um die Anwender auf breiter Basis zu unterstützen, stellt DIMDI diese Systeme maschinenlesbar bereit. Der Bezug über das Internet ist entgeltfrei; darüber hinaus kann eine CD-ROM gegen Kostenerstattung bezogen werden. Dieses Web-basierte Informationssystem soll im folgenden für die ICD-10 näher vorgestellt werden, weil ihre Einführung im ambulanten und stationären Bereich des Gesundheitswesens unmittelbar bevorsteht [1].

Die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD)

Bereits 1998 hat die ICD-10 in der Todesursachenstatistik ihre veraltete Vorgängerversion ICD-9 abgelöst; der Wechsel für die Diagnosenstatistik im Krankenhaus und der breite Einsatz in der vertragsärztlichen Praxis sind für den 1. Januar 2000 vorgesehen.

Wozu bedarf es einer Diagnosenklassifikation?

Aufgrund der einleitend beschriebenen Synonym- und Homonymprobleme entziehen sich Diagnosentexte der unmittelbaren statistischen Auswertung; ein Information Retrieval wird schwierig bis unmöglich. Zunächst wirkt die ICD innerhalb der deutschen Sprache standardisierend, denn sie faßt Synonyma unter einem Vorzugsbegriff zusammen. In einem zweiten Schritt vermittelt sie zwischen verschiedenen Sprachen, denn sie ordnet den Diagnosen sprachunabhängige Schlüsselnummern zu, die international identisch und daher von Land zu Land vergleichbar sind. In einem dritten Schritt standardisiert sie die Bildung sinnvoller Krankheitsgruppen, um Diagnosenangaben statistisch aggregieren zu können (Übersicht 1): „anteriorer", „anteroapikaler", „anterolateraler" und „anteroseptaler" Herzinfarkt werden – obwohl nicht strikt synonym – als äquivalent angesehen und zusammengefaßt zum „Herzvorderwandinfarkt" (I21.0); er ist enthalten in „Akuter Myokardinfarkt" (I21), dieser in „Ischämische Herzkrankheiten" (I20–I25) und letztere wiederum in den „Krankheiten des Kreislaufsystems" (I00–I99). Die ICD stellt damit sicher, daß Krankheitsgruppen international auf gleiche Weise gebildet werden. So werden länderübergreifende statistische Aussagen möglich: In der Bundesrepublik Deutschland sterben mehr Menschen an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems als in Frankreich.

> *„Klassifikationen sind immer zweckgebunden: die Fragestellung bestimmt, nach welchen Merkmalen gegliedert und klassifiziert wird."*

Die Bildung von Krankheitsgruppen ist keineswegs trivial, denn viele Krankheiten lassen sich unterschiedlich gruppieren: die Grippe-Myokarditis wird man im allgemeinen bei den Herzkrankheiten einordnen; will man jedoch die Zahl der Influenzafälle wissen, so muß man der Ätiologie Vorrang vor der Manifestation einräumen und sie zu den Infektionskrankheiten oder – wie es die ICD-10 tut – zu den Erkrankungen des Atmungssystems zählen. Dieses Beispiel zeigt bereits, daß Klassifikationen immer zweckgebunden sind: die Fragestellung bestimmt, nach welchen Merkmalen gegliedert und klassifiziert wird,

Übersicht 1

Auszug aus dem Systematischen Verzeichnis der ICD-10

Krankheiten des Kreislaufsystems (I00–I99)

Exkl.: Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Q00–Q99)
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00–B99)
Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben (P00–P96)
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00–E90)
Komplikationen der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes (O00–O99)
Neubildungen (C00–D48)
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00–R99)
Systemkrankheiten des Bindegewebes (M30–M36)
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00–T98)
Zerebrale transitorische ischämische Attacken und verwandte Syndrome (G45.–)

Dieses Kapitel gliedert sich in folgende Gruppen:

I00–I02 Akutes rheumatisches Fieber
I05–I09 Chronische rheumatische Herzkrankheiten
I10–I15 Hypertonie [Hochdruckkrankheit]
I20–I25 Ischämische Herzkrankheiten
I26–I28 Pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes
I30–I52 Sonstige Formen der Herzkrankheit
I60–I69 Zerebrovaskuläre Krankheiten
I70–I79 Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren
I80–I89 Krankheiten der Venen, der Lymphgefäße und der Lymphknoten, anderenorts nicht klassifiziert
I95–I99 Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems

Ischämische Herzkrankheiten (I20–I25)

Akuter Myokardinfarkt

Inkl.: Myokardinfarkt, als akut bezeichnet oder mit Angabe einer Dauer von vier Wochen (28 Tagen) oder weniger nach Eintritt des Infarktes

Exkl.: Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt (I23.–)
Myokardinfarkt:
- als chronisch bezeichnet oder mit Angabe einer Dauer von mehr als vier Wochen (mehr als 28 Tagen) nach Eintritt des Infarktes (I25.8)
- alt (I25.2)
- rezidivierend (I22.–)

Postmyokardinfarkt-Syndrom (I24.1)

I21.0 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand

Transmuraler Infarkt (akut):
- anterior o.n.A.
- anteroapikal
- anterolateral
- anteroseptal
- Vorderwand o.n.A.

welche Krankheiten als äquivalent unter einer Schlüsselnummer zusammengefaßt werden können. Klassifikationen können daher nicht ohne weiteres von einer Anwendung auf die andere übertragen werden. Weiterhin spiegeln sich in Gliederungsmerkmalen unterschiedlichste Interessenkräfte: die einzelnen medizinischen Disziplinen waren schon immer an einer möglichst detaillierten Darstellung ihres Fachgebietes interessiert; gesundheitsökonomisch oder -politisch bedeutsame Erkrankungen erhalten in der Regel mehr Raum, Buchanwender wünschen sich eine kleine und überschaubare Klassifikation, während dies für EDV-Anwender eher unerheblich ist. Weiterhin ist die internationale Anwendung der Klassifikation zu berücksichtigen: Erkrankungen wie die Lepra spielen in Deutschland keine Rolle, sie sind aber in großen Teilen der Welt von enormer Bedeutung. Die tatsächliche Gliederung einer internationalen Klassifikation kann daher immer nur das Ergebnis einer Reihe von Kompromissen sein.

Die so gewonnenen Gesundheitsstatistiken erlauben ein kontinuierliches Monitoring des Gesundheitszustandes der Bevölkerung anhand bestimmter Indikatoren ([2], z.B. 3.12 und 3.13 „Vermeidbare Sterbefälle"). Gesundheitspolitische Schwerpunkte können gesetzt werden, und die Wirksamkeit bestimmter Maßnahmen läßt sich verfolgen.

Wozu bedarf es einer Revision der ICD?

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) pflegt die ICD als weltweit einheitliche Klassifikation seit dem Jahre 1948 (ICD-6). Um den medizinischen Fortschritt, den terminologischen Wandel und die sich ändernden epidemiologischen Verhältnisse und Fragen zu berücksichtigen, strebt die WHO zehnjährige Revisionen an. Dieser Zeitrahmen konnte bis zur ICD-9 eingehalten werden; von der ICD-9 zur ICD-10 sind nun aber doch 15 Jahre vergangen – nicht zuletzt wegen der großen Schwierigkeiten, die die internationale Abstimmung einer solchen Klassifikation bereitet.

Die Unterschiede zwischen ICD-9 und ICD-10 sind mehrfach dargestellt worden (z.B. [3] und [4]). Einige wesentliche Neuerungen sollen dennoch kurz hervorgehoben werden:

- Erhebliche Erweiterung der operationalen Definition psychiatrischer Krankheitsbilder nach DSM III-R zur Verbesserung der diagnostischen (Inter-) Reliabilität; Aufgabe des stark an psychiatrische Schulen gebundenen Neurosenbegriffes,
- Berücksichtigung neuer, international abgestimmter Einteilungen, z.B. bei den Epilepsien,
- Kern einer ganzen Familie von Klassifikationen, die z.B. auch Spezialaus-

gaben für medizinische Fachgebiete enthält [5],
- Einführung einer alphanumerischen Notation, die mit mehr als doppelt so vielen Plätzen als in der ICD-9 eine wesentlich stärkere Differenzierung der einzelnen Krankheitsklassen erlaubt,
- Inkorporation der ehemaligen Zusatzklassifikationen für „Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität" und „Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme von Einrichtungen des Gesundheitswesens führen" (sog. Kontaktanlässe).

Diese Punkte weisen darauf hin, daß die ICD-10 noch mehr als die ICD-9 zur Morbiditätsverschlüsselung herangezogen werden kann.

Die deutschsprachige Ausgabe der ICD-10

Die Klassifikation wird in ihrer Orginalausgabe von der WHO in Englisch und Französisch erstellt und betreut. DIMDI gibt die amtliche deutschsprachige Ausgabe im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit heraus. Sie entstand als gemeinsame Übersetzung der deutschsprachigen WHO-Mitgliedsländer in enger Zusammenarbeit und Abstimmung mit Österreich und der Schweiz. Erstmalig wurde eine Vielzahl von Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, Institutionen und einzelner Experten eingeholt und in die Übersetzung eingebracht. Das dreibändige Werk wurde in den Jahren 1994 und 1995 vorgelegt und ist in mehreren Verlagsausgaben über den Buchhandel erhältlich:
Band I – Systematisches Verzeichnis
Band II – Regelwerk
Band III – Alphabetisches Verzeichnis

Die EDV-Fassungen der ICD-10

DIMDI stellt die Klassifikation auf seinem INTERNET-Server in mehreren Fassungen und Formaten entgeltfrei zur Verfügung: *http://www.dimdi.de.*

Angeboten werden:
- RTF-Dateien (Rich-Text-Format) zum Import in gängige Textverarbeitungsprogramme; sie geben das Layout der Buchausgabe auf dem Bildschirm wieder und lassen sich ausdrucken oder, z.B. für fachbezogene Auszüge, weiterbearbeiten. Außerdem bietet jede Textverarbeitung bereits eine, wenn auch oft primitive Suchfunktion an.
- HTML-Dateien (Hypertext-Markup-Language) zum Import in gängige Web-Browser und zur Installation im Internet oder in einem lokalen Netzwerk (z.B. in Kliniken oder Behörden). Auch diese Dateien verwenden das Layout der Buchausgabe. Zusammen mit einer HTML-Suchmaschine lassen sich hier bereits weitergehende Abfragen realisieren, z.B. die Verknüpfung mehrerer Worte mit Booleschen Operatoren.
- SGML-Dateien (Standard Generalized Markup Language) sind für den Einzelnutzer weniger wichtig, eigenen sich jedoch sehr gut für die Klassifikationspflege, das elektronische Publizieren und die Programmierung komplexer Anwendungen [6].
- Strukturierte ASCII-Textdateien für alle übrigen Anwendungen.

Die ICD-10 wird in regelmäßigen Abständen (zur Zeit jährlich) gepflegt und aktualisiert. Die unterschiedlichen Versionen und Korrekturlisten können jeweils vom Web-Server bezogen werden.

Die HTML-Fassung des systematischen Verzeichnisses liegt bei DIMDI online als Hypertextdokument auf. Dabei sind vor allem die komfortablen Querverweise zwischen den über 14 000 ICD-Schlüsselnummern für den Anwender ein Gewinn, denn das zeitraubende Blättern im Buch reduziert sich auf einen Mausklick. Zusammen mit der Suchmaschine auf dem Web-Server des DIMDI entsteht ein leistungsstarkes und dennoch leicht abzufragendes Informationssystem, das außerdem als Referenzdatenbestand der amtlichen Ausgabe gilt.

Die SGB V-Ausgabe der ICD-10

Nach langen Diskussionen um die Einführung der ICD-10 im ambulanten Bereich wurde in einer Rahmenvereinbarung [7] beschlossen, die ICD-10 für den Einsatz in Praxis und Krankenhaus zu überarbeiten – die niedergelassenen Ärzte wünschten eine praktikablere Fassung, da sie mit der vollständigen amtlichen Ausgabe und ihren über 14 000 Schlüsselnummern nicht arbeiten wollten. Ein Expertenausschuß stellte fest, daß gewisse Teile der Klassifikation für die Zwecke des SGB V verzichtbar sind:
- vierstellige Schlüsselnummern für Krankheiten, die in Mitteleuropa sehr selten auftreten (z.B. die Lungenpest),
- der größte Teil des Kapitels XX „Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität",
- Teile des Kapitels XXI „Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen".

In der SGB V-Ausgabe sind daher die in Mitteleuropa sehr seltenen Diagnosen nur noch als Dreisteller enthalten (z.B. die Pest mit A20.); die vierstelligen Schlüsselnummern wurden aus der Systematik entfernt und sind in einem Anhang aufgeführt. Aus den Kapiteln XX und XXI finden sich nur noch die Schlüsselnummern, die für die Zwecke des SGB V erforderlich sind.

Wegen der unterschiedlichen Möglichkeiten in der hausärztlichen und fachärztlichen Behandlung wurde die Verschlüsselungstiefe für beide Gruppen abgestuft, um sie so auf das zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben erforderliche Maß zu reduzieren.

Daneben mußte die Verschlüsselungstiefe auf das zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben erforderliche Maß reduziert werden. Bei vielen seltenen Krankheiten ist die spezifische vierstellige Verschlüsselung nicht möglich, weil die in einer durchschnittlichen Arztpraxis vorhandenen diagnostischen Mittel keine ausreichende Differenzierung erlauben. Bei anderen Erkrankungen wäre dies zwar möglich, für die

Übersicht 2

Gegenüberstellung von vollständiger amtlicher Ausgabe und SGB V-Ausgabe der ICD-10

	Cholera		**Cholera**
A00.0	Cholera durch Vibrio cholerae O:1, Biovar cholerae		
A00.1	Cholera durch Vibrio cholerae O:1, Biovar eltor		
A00.9	Cholera, nicht näher bezeichnet		
	Typhus abdominalis und Paratyphus		**Typhus abdominalis und Paratyphus**
A01.0	Typhus abdominalis		
A01.1	Paratyphus A		
A01.2	Paratyphus B		
A01.3	Paratyphus C		
A01.4	Paratyphus, nicht näher bezeichnet		
A02	Sonstige Salmonelleninfektionen		
A02.0	Salmonellenenteritis	A02.0	Salmonellenenteritis
A02.1	Salmonellensepsis	A02.1	Salmonellensepsis
A02.2†	Lokalisierte Salmonelleninfektionen	A02.2†	Lokalisierte Salmonelleninfektionen
A02.8	Sonstige näher bezeichnete Salmonelleninfektionen	A02.8	Sonstige näher bezeichnete Salmonelleninfektionen
A02.9	Salmonelleninfektion, nicht näher bezeichnet	A02.9	Salmonelleninfektion, nicht näher bezeichnet

Therapie aber unerheblich. Bei bestimmten Fällen jedoch ist die differenzierte Verschlüsselung unumgänglich, weil nur so bestimmte Leistungen gegenüber dem Kostenträger begründet werden können. Wegen der unterschiedlichen Möglichkeiten in der haus- und fachärztlichen Behandlung schlug der Expertenausschuß vor, die geforderte Verschlüsselungstiefe für beide Gruppen abzustufen. Der „Minimalstandard" definiert deshalb in der ICD-10-SGB V diejenige Verschlüsselungstiefe, die in der haus- und notfallärztlichen Versorgung zur Leistungsbegründung ausreicht. Übersicht 2 stellt einen Auszug aus der vollständigen Ausgabe und aus der ICD-10-SGB V gegenüber, um diese Unterschiede zu illustrieren. Schlüsselnummern des Minimalstandards sind grau unterlegt. Bei einer „Salmonellensepsis" genügt in der hausärztlichen Versorgung die Angabe von A02. – A02.1 ist jedoch möglich. Bei einer „Salmonellenenteritis" ist jedoch die Angabe von A02.0 unumgänglich. Der Minimalstandard ist als Auszug aus der ICD-10-SGB V separat publiziert worden [8].

Weiterhin hat der Expertenausschuß die Anwendung von Zusatzkennzeichen vorgeschlagen, die zur Angabe der Lokalisation und der Diagnosensicherheit an die ICD-10-Schlüsselnummern angehängt werden können. Dabei steht R für rechts, L für links, B für beiderseits; es bedeutet V „Verdacht auf", A „Ausschluß von" und Z „Zustand nach einer Erkrankung".

Auf dem Internet-Server des DIMDI stehen auch alle Dateien zur ICD-10-SGB V für die Anwender bereit.

Modellversuch zur Erprobung der ICD-10-SGBV

Unter der wissenschaftlichen Begleitung des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) wurde die ICD-10-SGB V in einem Modellversuch in Niedersachsen und Sachsen-Anhalt erprobt. Die Ergebnisse dieses Modellversuches [9] sind durchweg ermutigend und lassen für den Routineeinsatz in der Praxis keine größeren Schwierigkeiten erwarten.

Weitere Werkzeuge für Anwender

Ohne weitere Werkzeuge kann die tägliche Arbeit mit der Klassifikation für den Anwender durchaus mühsam und umständlich sein. Daher hat DIMDI weitere Hilfsmittel erarbeitet oder angekauft und stellt sie allen Anwendern entgeltfrei zur Verfügung.

ICD-10-Meta-Daten

Die „ICD-10-Meta-Daten" stellen einen Auszug aus dem Systematischen Ver-

Tabelle 1

Aufbereitung ICD-10-verschlüsselter Daten nach der Morbiditätsliste der WHO

Position	Krankheitsgruppe	ICD-Codes	Häufigkeit
143	Akutes rheumatisches Fieber	I00–I02	36
144	Chronische rheumatische Herzkrankheiten	I05–I09	103
145	Essentielle (primäre) Hypertonie	I10	30
146	Sonstige hypertensive Krankheiten	I11–I15	59
147	Akuter Myokardinfarkt	I21–I22	72
148	Sonstige ischämische Herzkrankheiten	I20, I23–I25	122
149	Lungenembolie	I26	12

zeichnis dar, der direkt in relationale Datenbanksysteme importiert werden kann. Er enthält zum einen das Gerüst der Klassifikation: Kapitel und Gruppen, Dreisteller, Viersteller und ausgewählte Fünfsteller, jeweils mit Schlüsselnummer und Klassentitel. Dieser Kern ermöglicht bereits den Aufbau einer Referenzdatenbank, z.B. zur Rückschlüsselung in den Klartext oder zur statistischen Tabellierung nach den Kapiteln und Gruppen der ICD. Zu jeder Schlüsselnummer ist außerdem das Patientengeschlecht abgelegt, so daß erste Plausibilitätsprüfungen möglich werden. In naher Zukunft sollen Informationen zum Patientenalter dieses Material ergänzen. Für statistische Tabellen auf der Grundlage ICD-verschlüsselter Daten ist die Aggregierung nach den Gruppen und Kapiteln der ICD nicht immer zweckmäßig. Der erste Gesundheitsbericht für Deutschland [10] zeigt zahlreiche Beispiele zur Datenverdichtung. Es besteht der Wunsch nach Anbindung der ICD-Schlüsselnummern an unterschiedliche Listen, um statistische Massendaten weiter aufbereiten zu können.

Weitere Datenfelder stellen daher den Bezug her zu den Sonderverzeichnissen der WHO (Mortalitätslisten 1 bis 4, Morbiditätsliste). Diese Listen sind im Anhang der ICD-10 aufgeführt zur weltweit einheitlichen Aufbereitung und Aggregierung für Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken. In Kürze soll die „European Short List of Causes of Death" für Todesursachen ebenfalls eingearbeitet werden. Tabelle 1 zeigt das Prinzip solcher Tabellierungen anhand der WHO-Morbiditätsliste. Die ICD-10-Metadaten lassen sich problemlos in gängige relationale Datenbanksysteme importieren. Die zugehörige Dokumentation umfasst SQL-Anweisungen (Structured Query Language), die den Aufbau einer Datenbank und mögliche Anwendungen demonstrieren.

ICD-Überleitungstabelle

Der Wechsel von der alten ICD-9 zur ICD-10 bringt Probleme und Mehrarbeit mit sich: statistische Zeitreihen wie die Todesursachenstatistik müssen fortgeschrieben werden, umfangreiche Diagnosenbestände, z.B. bei den Trägern der Sozialversicherung, müssen von ICD-9 auf ICD-10 umgeschlüsselt werden. Hierzu steht auf dem DIMDI-Server die ICD-Überleitungstabelle bereit. Sie wurde von Dr. A. Zaiß am Institut für Medizinische Informatik der Albrecht-Ludwigs-Universität in Freiburg entwickelt [11] und von DIMDI angekauft, damit sie entgeltfrei zur Verfügung steht.

Durch den Wechsel von der ICD-9 zur ICD-10 wird es vor allem bei der Fortschreibung der amtlichen Statistiken zu Brüchen kommen, bei denen jeweils zu prüfen sein wird, ob sie verschlüsselungs-bedingte Artefakte oder reale epidemiologische Phänomene sind.

Mit ihrer Hilfe lassen sich interaktiv Datenbestände zwischen ICD-9 und ICD-10 umsetzen. Eine automatische Umsetzung (best match) ist möglich von der ICD-10 zurück auf die ICD-9: da die ICD-9 weniger ausdifferenziert ist als die ICD-10, können die spezifischeren Schlüsselnummern der ICD-10 auf die gröberen der ICD-9 abgebildet werden; das umgekehrte Vorgehen läßt sich hingegen nicht automatisieren. Diese automatische Rückschlüsselung wird vor allem bei der Fortschreibung der amtlichen Statistiken von großer Hilfe sein: durch den Wechsel von der ICD-9 zur ICD-10 wird es hier zu Brüchen kommen, bei denen jeweils zu prüfen sein wird, ob sie verschlüsselungsbedingte Artefakt oder reale epidemiologische Phänomene sind. Beispiele für solche Brüchen und entsprechende Analysen finden sich in [12,13]. Auch die Dateien der ICD-Überleitungstabelle lassen sich problemlos in jedes relationale Datenbanksystem importieren. Wieder sind Datenbankaufbau und Beispielanwendungen mit SQL-Anweisungen dokumentiert.

ICD-10-Diagnosenthesaurus

Der gängige medizinische Sprachgebrauch in Praxis und Klinik stimmt oft nicht überein mit der systematisierenden Terminologie, die erforderlich ist, um in einer Klassifikation Zusammenhänge eindeutig zu beschreiben und Krankheiten gegeneinander abzugrenzen. Viele Anwender klagen daher darüber, daß sie gängige Diagnosen nicht unter den ihnen vertrauten Bezeichnungen wiederfinden. Um hier zu unterstützen, stellt DIMDI

Übersicht 3
Auszug aus dem ICD-10-Diagnosenthesaurus

I71.9	**Aortendilatation**
A52.0	– luetisch
A52.0	– syphilitisch
I71.0	**Aortendissektion** – s.a. Aneurysma dissecans aortae
I71.9	**Aortenektasie**
I71.9	**Aortenerweiterung**
I74.0	**Aortengabelembolie**
*	**Aorteninsuffizienz**
I06.1	– rheumatisch
I35.1	– Zustand nach Aortenklappenersatz
Q25.1	**Aortenisthmusstenose**
Q25.1	– kongenital
Q23.8	**Aortenklappe**, quadrikuspidal
Q23.9	**Aortenklappenanomalie**, kongenital
I06.9	**Aortenklappenendokarditis**, rheumatisch
I35.8	**Aortenklappenentzündung**
I06.9	– chronisch, rheumatisch
*	**Aortenklappenersatz**, Zustand nach, wegen
I35.1	– Aorteninsuffizienz
I35.0	– Aortenklappenstenose
I35.8	– Aortenvitium
Q25.3	**Aortenstenose**
Q23.0	– angeboren
Q24.4	– subvalvulär
I06.0	– rheumatisch
*	– mit
I06.2	– – Insuffizienz
I06.2	– – Regurgitation
Q25.3	– supravalvulär
E83.5	– multiple Anomalien [Williams-Beuren-Syndrom] [Idiopathische infantile Hyperkalzämie]
Q23.0	– valvulär, kongenital
A52.0	**Aortensyphilis**
Q20.3	**Aortentransposition**
Q25.3	**Aortenverschluß**
N28.0	– intrarenal
I35.8	**Aortenvitium**
I35.2	– kombiniert
I35.8	– Zustand nach Aortenklappenersatz
I71.8	**Aortenwandruptur**
I77.6	**Aortitis**

mit dem ICD-10-Diagnosenthesaurus ein weiteres wichtiges Werkzeug bereit. Er enthält zur Zeit 28 000 Diagnosen (Software-Version) bzw. 53 000 permutierte Einträge (Buchversion) im gängigen Sprachgebrauch, verschlüsselt nach der ICD-10. Dieser Thesaurus wurde zunächst im Auftrag des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) beim Zentrum der Medizinischen Informatik an der Universität Frankfurt unter der Leitung von Prof. Dr. W. Giere aufgebaut. Um ihn allen Interessenten allgemein und frei zur Verfügung zu stellen und um die weitere Pflege dieses Initiativprojektes sicherzustellen, hat DIMDI den ICD-10-Diagnosenthesaurus angekauft. Übersicht 3 zeigt einen Ausschnitt aus dem Thesaurus.

Kommerzielle Systeme

EDV-Anwendern stehen mehrere hervorragende Softwareprodukte auf dem freien Markt zur Verfügung, die – zum Teil unter Rückgriff auf die Datenbestände des DIMDI – eine interaktive oder automatisierte Verschlüsselung der Diagnosen und eine Umsetzung zwischen ICD-9 und ICD-10 ermöglichen. Eine gute Übersicht findet sich in [14].

Die diversen Hersteller von Krankenhausinformationssystemen arbeiten zur Zeit an der Integration der ICD-10 in ihre Systeme. Die Hersteller von Praxisinformationssystemen werden über das ZI ohnehin schon seit längerem mit aktuellen Datenbeständen zur ICD-10 versorgt.

Fazit

Mit tatkräftiger Unterstützung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, der Gesetzlichen Krankenversicherung und der Deutschen Krankenhausgesellschaft hat DIMDI die Voraussetzungen geschaffen, um die ICD-10 in allen Bereichen des deutschen Gesundheitswesens einzuführen. Die Klassifikation selbst und die für die tägliche Arbeit nötigen Werkzeuge sind allgemein, schnell und unbürokratisch zugängig; über den Internet-Zugriff hinaus entstehen keine Kosten. In der Todesursachenverschlüsselung wird die ICD-10 bereits seit Januar 1998 eingesetzt, ohne daß die Umstellung in der täglichen Arbeit größere Probleme bereitet hätte. Ähnliches wird von einem Modellversuch aus dem Österreichischen Bundesland Kärnten berichtet [15]. Der breite Einsatz der ICD-10 im Krankenhausbereich und in der Arztpraxis ist lange überfällig. Es bleibt zu hoffen, daß nicht erneut politische Querelen ihre Einführung zum Jahr 2000 verhindern.

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit (1999) **Bekanntmachung über die Inkraftsetzung eines Schlüssels zur Angabe von Diagnosen gemäß den §§ 295 und 301 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch.** Bundesanzeiger 51: 10985
2. Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und Medizinalbeamten der Länder (AGLMB) (1996) **Indikatorensatz für die Gesundheitsberichterstattung der Länder. AGLMB.** Zugängig über http://www.gbe-bund.de
3. Wiesner G (1993) **Die 10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten – Änderungen und Neuerungen.** Bundesgesundhbl 36: 192–197
4. Brämer G (1988) **International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision.** Wld Hlth Statist Quart 41: 32–36
5. Gersenovic M (1997) **The ICD family of classifications.** Meth Inf Med 34: 172–175
6. Schopen M (1995) **Die logische Struktur der ICD-10 (Systematik) und ihre Beschreibung mit SGML.** Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 26: 121–133
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (1996) **Rahmenvereinbarung zum Inhalt eines Vertrages gemäß § 303 Abs. 1 Nr. 2 SGB V.** Dtsch Ärztebl 93: C-360
8. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) (1997) **ICD-10 Basisschlüssel.** Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
9. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) (1998) **Erprobung der Diagnosenverschlüsselung mit der ICD-10 in der Praxis des niedergelassenen Arztes.** Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
10. Statistisches Bundesamt (1998) **Gesundheitsbericht für Deutschland.** Metzler-Poeschel, Stuttgart
11. Schulz S, Zaiss A, Brunner R, Spinner D, Klar R (1998) **Conversion problems concerning automated mapping from ICD-10 to ICD-9.** Methods Inf Med 37: 254–259
12. Bergmann K, Baier W, Casper R, Wiesner G (1993) **Entwicklung der Mortalität in Deutschland von 1955–1989.** MMV Medizin Verlag, München
13. Casper W, Wiesner G, Bergmann KE (1996) **Mortalität und Todesursachen in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung in den alten und neuen Bundesländern.** Berlin: Robert Koch-Institut (Eigenverlag)
14. Ingenerf J (1995) **Diagnosen- und Prozeduren-Kodierungssoftware: eine Marktanalyse.** Dtsch Ärztebl 92: B-2025–2026. Eine aktualisierte Fassung dieser Übersicht findet sich unter http://www.medinf.mu-luebeck.de/~ingenerf/terminology/Term-icd-national.html
15. Graubner B (1999) **Mündliche Mitteilung**

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 834–840 © Springer-Verlag 1999

R. Thier · K. Golka · Th. Brüning · H.M. Bolt
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Genetische Suszeptibilität im Hinblick auf toxische Arbeitsplatz- und Umweltbelastungen

Zusammenfassung

Eine wichtige Ursache individuell unterschiedlicher Ansprechbarkeiten gegenüber Fremdstoffen liegt in der Variabilität der Gene, die für fremdstoffmetabolisierende Enzyme kodieren. Für die Arbeits- und Umweltmedizin sind vor allem Polymorphismen verschiedener Isoformen des Cytochrom P450, der N-Acetyl-Transferase (NAT2) und der Glutathiontransferase (GSTT1, GSTM1) wichtig geworden. Aus arbeitsmedizinischer Sicht erscheint das Cytochrom P450 Isoenzym CYP2E1 als Schlüsselenzym des oxydativen Stoffwechsels vieler bedeutsamer Grundchemikalien der chemischen Industrie; es oxydiert eine Reihe von Alkenen, Aromaten und halogenierten Kohlenwasserstoffen. Die Isoenzyme der Glutathiontransferase GSTT1 und GSTM1 sind wichtig im Metabolismus von organischen Lösemitteln, Kunststoffmonomeren und Intermediaten polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. Der Einfluß der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) bei der Auslösung von Urothelkarzinomen bei Exposition gegen aromatische Amine hat als erwiesen zu gelten; die N-Oxidation aromatischer Amine, die zu deren „Giftung" führt, wird bei „langsamen" Acetylierern vermehrt beschritten. Es ist insgesamt evident, daß Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme die Wirkungen toxischer Stoffe entscheidend modulieren. Bei weiter zu erwartendem Fortschritt der Erkenntnisse auf diesem Gebiet werden sich hieraus ergebende präventivmedizinische und soziopolitische Aspekte verstärkt zu diskutieren sein.

Schlüsselwörter

Fremdstoffmetabolismus · Polymorphismus · Cytochrom P450 · Glutathiontransferase (GST) · N-Acetyltransferase (NAT2)

Zunehmend tritt die individuelle Suszeptibilität des Menschen gegenüber chemischen Stoffen, insbesondere Schadstoffen am Arbeitsplatz und in der Umwelt, bei der Entstehung chronischer Erkrankungen in den Vordergrund des toxikologischen Interesses [1]. Aufgenommene Fremdstoffe unterliegen einer schrittweisen Biotransformation, in deren Verlauf Metabolite entstehen können, die ein größeres oder geringeres toxisches oder kanzerogenes Potential als die Ausgangssubstanz haben. Die biologisch aktive Dosis dieser Metabolite ist abhängig von der Dosis exogen aufgenommener Fremdstoffe und von der Stoffwechselleistung fremdstoffmetabolisierender Enzyme (FME). Eine Ursache der individuell unterschiedlichen Stoffwechselleistungen besteht in der Variabilität der Gene, die diese Enzyme kodieren. Mutationen, die mit einer Häufigkeit von mindestens 1% in der Bevölkerung in einem Gen für ein FME auftreten, werden als Polymorphismen bezeichnet [2].

Forschungsansätze über die toxikologische Bedeutung von Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme haben sich in den letzten Jahren in einer Reihe von europäischen Ländern auf nationaler Ebene ergeben [3]. Die European Science Foundation (ESF, Straßburg) hat zum 1.10.1998 ein „network" etabliert, um eine Vernetzung und Koordination auf europäischer Ebene zu fördern. Dieses ist wiederum verbunden mit dem US-amerikanischen „environmental genome project". Insgesamt handelt es sich um ein derzeit in äußerst rascher Entwicklung befindliches Forschungsgebiet. Für den Beitrag der polymorphen FME (PFME) auf die Entstehung chronischer Erkrankungen in der Bevölkerung sind das relative Risiko, das mit dem Vorliegen einer Interaktion von Fremdstoffbelastung und genetischem Polymorphismus assoziiert ist, und die Häufigkeit dieser Kombination in der Bevölkerung ausschlaggebend. Bei komplexen Erkrankungen, die durch exogene Risikofaktoren mitverursacht werden, sind Risikoeingrenzungen über eine Senkung der Fremdstoffbelastung in suszeptiblen Personengruppen möglich. Nur wenige Studien haben bisher die Wechselwirkung von Genotyp und Exposition genauer untersucht

Dr. Ricarda Thier
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund, Ardeystraße 67, D-44139 Dortmund

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 834–840 © Springer-Verlag 1999

R. Thier · K. Golka · Th. Brüning · H.M. Bolt

Genetic susceptibility to toxicants at the workplace and in the environment

Summary

The variability of genes coding for xenobiotic metabolizing enzymes is an important reason for individual variations in susceptibilities towards chemical toxicants. In environmental and occupational medicine, polymorphisms of different isoforms of cytochrome P450, of N-acetyl-transferase (NAT2) and of glutathione transferase (GSTT1, GSTM1) are now of importance. In particular, the cytochrome P450 isoenzyme CYP2E1 is a key enzyme of the oxidative metabolism of highly relevant industrial chemicals as it metabolizes alkenes as well as aromatic and halogenated hydrocarbons. The influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) on the carcinogenic effect of aromatic amines upon the urothelium has been well established; the N-oxidation of aromatic amines leading to toxic and carcinogenic intermediates is higher in „slow" compared to „rapid" acetylators. In general, it is now evident that polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes may have a decisive role in modulating the effects of toxicants on humans. Further progress in this field is to be expected, and calls for intensive discussion of both the preventiv and sociopolitical aspects.

Key words

Xenobiotic Metabolism · Polymorphism · Cytochrome P450 · Glutathione Transferase (GST) · N-acetyltransferase (NAT2)

(„gene-environment interaction"). Das derzeitige Grundkonzept ist in Abb. 1 schematisch wiedergegeben.

Definitionen

Genetischer Polymorphismus • Ein genetischer Polymorphismus ist ein monogen vererbtes Merkmal, das in der Bevölkerung in mindestens 2 Phänotypen (und damit mindestens 2 Genotypen) auftritt, wobei keiner der Phänotypen eine Häufigkeit von weniger als 1–2% hat. Die Häufigkeiten der einzelnen Varianten kann in verschiedenen Bevölkerungen sehr unterschiedlich sein. Dies ist am Beispiel der polymorphen Glutathiontransferasen GSTM1 und GSTT1 in Tabelle 1 dargestellt.

Für nahezu alle Enzymklassen, die an der Biotransformation von Arzneimitteln und Xenobiotika beteiligt sind, wurden während der vergangenen Jahre genetische Polymorphismen oder seltene Varianten beschrieben. Diese Varianten bieten die Gelegenheit, die physiologischen Funktionen dieser Enzyme sowie die pathophysiologischen Konsequenzen von Enzymvarianten in der Pathogenese von chronischen Erkrankungen zu untersuchen.

Fremdstoffmetabolisierende Enzymsysteme • Diese bilden eine große Gruppe von überwiegend membranständigen Enzyme, die neben Fremdstoffen (Arbeitsstoffe, Umweltchemikalien, Arzneistoffe) auch endogene Substrate (Fettsäuren, Hormone, auch Ethylen), aktivieren oder inaktivieren. Charakteristisch für das FME ist die häufig breite Substratspezifität, die auf eine hohe Redundanz des Systems schließen läßt. Hinsichtlich der Funktion werden FME in zwei Gruppen gegliedert:

Enzyme der Phase 1 • Hierzu gehören Enzyme, die entweder funktionelle Gruppen in Moleküle einführen oder demaskieren. Abhängig vom Substrat führt dies zur Entgiftung oder Giftung. Typische Enzyme der Phase 1 sind Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen, flavinhaltige Monooxygenase, Monoaminooxydase, Dehydrogenasen, Reduktasen, Hydrolasen und Prostaglandin-H-Synthasen.

Enzyme der Phase 2 • Hierbei handelt es sich um eine Enzymgruppe, die aktivierte Moleküle aus der Phase 1 an endogene Bausteine koppelt und dadurch im allgemeinen deren Wasserlöslichkeit erhöht. Die Phase-2-Reaktion dient primär zur Entgiftung. Abhängig vom Reaktionstyp und Stoff können dabei erneut hochreaktive Intermediate entstehen, die dann zelluläre Makromoleküle irreversibel schädigen können. Typische Enzyme der Phase 2 sind die Glutathiontransferasen, UDP-Glucuronosyltransferasen, Sulfotransferasen, Sulfatasen, Acetyltransferasen, Methyltransferasen.

Genotyp • Polymorphismen von FME können anhand des vorliegenden Genotyps bestimmt werden; diese Untersuchungen werden unmittelbar auf der DNA-Ebene vorgenommen (mittels PCR, u.U. auch unter Benutzung von Restriktionsenzymen).

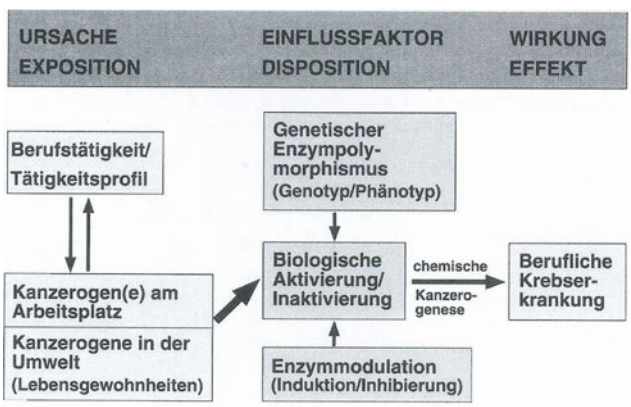


Abb. 1 ◀ **Grundkonzept der Interaktion von Exposition, genetisch determinierten Polymorphismen der FME und toxischen Effekten (schematisch)**

Phänotyp • Bei der Bestimmung von Polymorphismen der FME anhand des Phänotyps wird die Proteinebene (meist Enzymaktivitäten) untersucht. Hier wird festgestellt, ob und in welcher Geschwindigkeit individuelle FME-vermittelte Enzymreaktionen ablaufen (invivo, z.B. „Koffeintest" zur Charaktersierung der NAT-2 anhand ausgeschiedener Koffeinmetabolite; invitro, z.B. GSTT1-vermittelter Umsatz von Methylchlorid/-bromid in Erythrocyten).

Wegen der überlappenden Substratspezifitäten zwischen den Enzymen der FME kann man vermuten, daß eine einzelne Variante vom genetischen Wildtyp meist mit einer gewissen Toleranz abgefangen werden kann. Von besonderem Interesse sind daher Kombinationen der Varianten von mehreren PFME. Kombinationen solcher Varianten wurden bisher erst ansatzweise untersucht, da diese mit einer nur geringeren Prävalenz zu erwarten sind und deshalb im Ansatz einen großen Studienumfang erfordern. Für die Bereiche der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin erscheinen in diesem Zusammenhang in erster Linie von den PFME der Phase 1 verschiedene Isoformen des Cytochrom P-450, von den Enzymen der Phase 2 insbesondere N-Acetyltransferasen und Glutathiontransferasen wichtig (Bolt 1994).

Cytochrom P-450

Die meisten Kenntnisse zum Polymorphismus von FME liegen für die große Familie der Cytochrom P450-Formen (CYP) vor. Die Superfamilie der CYP-Formen bei Säugern setzt sich aus 14 verschiedenen CYP-Familien zusammen, die in 26 Subfamilien aufgegliedert wird. Für den Fremdstoffmetabolismus sind die Familien CYP1, CYP2, CYP3 und CYP4 mit ihren Unterfamilien wichtig. Diese sind konstitutiv hauptsächlich in der Leber exprimiert. Bestimmte Formen sind auch in extrahepatischen Geweben vertreten. CYP-Isoenzyme können häufig durch Fremdstoffe induziert werden [4]. Nach nun bereits klassischen Arbeiten wird eine Reihe von Isoenzymen des Cytochrom P450 polymorph exprimiert, welche potentiell von arbeits- und umweltmedizinischer Relevanz sind: CYP1A1 (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe [5]), CYP1A2 (Arylamine, Nitrosamine [6]), CYP2A6 (Nitrosamine [7]), CYP2D6 (Tabak-spezifische Nitrosamine [7]), CYP2E1 (s.u.), CYP3A4 (Aflatoxin B1 [8]).

Aus arbeitsmedizinischer Sicht erscheint das Cytochrom P450 Isoenzym CYP2E1 als ein Schlüsselenzym des oxydativen Stoffwechsels vieler bedeutsamer Verbindungen der chemischen Industrie [9]. Es oxydiert Alkene, halogenierte Kohlenwasserstoffe und ähnliche Verbindungen (z.B. die Lösemittel, Kunststoffmonomere und industriellen Grundchemikalien Benzol, Ethylen, 1,3-Butadien, Schwefelkohlenstoff, Aceton, Isopropanol, Diethylether, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dibromethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 1,1,2-Tetrafluorethan, Vinylchlorid, Vinylbromid, Vinylidenchlorid, Chlormethan, Trichlorethylen). In der europäischen Population sind eine Reihe von Polymorphismen dieses Isoenzyms beschrieben, ohne daß bislang ein Zusammenhang mit einem (sich in Enzymaktivitäten in spezifischen Geweben manifestierenden) Phänotyp nachgewiesen wurde. Dies betrifft sowohl die Grundaktivität von Enzymaktivitäten wie auch deren Induzierbarkeit durch Fremdstoffe. Hier besteht derzeit besonderer Forschungsbedarf.

Glutathiontransferasen

Die Superfamilie der Glutathiontransferasen (GST) treten mit ihren Isoenzymen in den meisten Geweben auf. Die cytosolischen Isoenzyme der GSTT1 und GSTM1 sind insbesondere wichtig für den Metabolismus (metabolische Aktivierung und Inaktivierung) von organischen Lösemitteln und Kunststoffmonomeren bzw. von Intermediaten polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. Hierdurch gewinnen Enzympolymorphismen beider Isoenzyme eine erhebliche arbeitsmedizinische Bedeutung. Hierauf wird noch weiter eingegangen werden.

In Westeuropa beträgt der Anteil der Individuen, bei denen das Gen der GSTT1 deletiert ist, ca. 11–24% [10]. Entsprechende Untersuchungen bei der chinesischen Population in Shanghai zeigten, daß 219 untersucht Individuen dort 107 (49%) GSTT1 negativ waren. Für die GSTM1 wurde in Shanghai eine etwa gleiche Verteilung von GSTM1-positiven und GSTM1-negativen Individuen gefunden, wie dies auch in Mitteleuropa der Fall ist (vgl. Tabelle 1) [11]. Dies weist darauf hin, daß erhebliche Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit der chinesischen gegenüber der europäischen Bevölkerung zu erwarten sind in Bezug auf Chemikalien, die über die GSTT1 metabolisiert werden. Die arbeitsmedizinischen Aspekte eines solchen Sachverhaltes wurden besonders von Hallier [12] verdeutlicht.

In diesem Zusammenhang sei ein besonders eindringliches Beispiel erwähnt, welches von Garnier et al. [13] publiziert wurde. Begasungen mit Methylbromid (Brommethan) unterliegen we-

Tabelle 1
Relative Häufigkeiten der homzygoten GSTM1*0- und GSTT1*0-Genotypen in verschiedenen Bevölkerungen (in Prozent)

Bevölkerung	GSTM1*0 (*n*)	GSTT1*0 (*n*)	Literatur
Deutsche	54 (170)	18 (170)	[29]
Schweden		11 (208)	[30]
US-Amerikaner (europäischer Abstammung)	54 (213)	15 (213)	[31]
US-Amerikaner (afrikanischer Abstammung)	28 (203)	24 (203)	[31]
Chinesen (Singapur)	63 (187)	58 (187)	[32]
Chinesen (Shanghai)	49 (219)	49 (219)	[11]
Japaner	44 (126)	44 (126)	[33]
Inder	34 (172)	16 (152)	[32]

Tabelle 2
Symptomatik bei zwei gleichzeitig akut durch Methylbromid vergifteten Begasern (nach [13])

	Patient 1	Patient 2
Alter, Geschlecht	43 J., männl.	39 J., männl.
Symptomatik bei Krankenhauseinweisung	generalisierte Krämpfe, kardiogener Schock, Lungenödem, Anurie, Nierenversagen	Unwohlsein, Kopfschmerz, Bauchschmerzen, Reaktionsteste beeinträchtigt
Serum-Bromid	1. Tag: 156 mg/l 2. Tag: normal	1. Tag: nicht bestimmt 2. Tag: 46,6 mg/l
Symptomatik nach 1 Jahr	Ataxie, Gedächtniseinbuße, Rollstuhlpflichtigkeit	Verbales Gedächtnis beeinträchtigt
S-Methylcystein-Addukte		
in Albumin	91 nmol/g Protein	149 nmol/g Protein
in Hämoglobin	30 nmol/g Protein	77 nmol/g Protein
GSTT1-Phänotyp	„Konjugierer"	„Nichtkonjugierer"

gen der starken akuten Toxizität des Stoffes besonderen Einschränkungen (in Deutschland: siehe GefStoffV, Anhang V, Nr. 5). Die starke Neurotoxizität der Methylhalogenide wurde von Bus [14] über deren Glutathion-abhängigen Metabolismus zu dem neurotoxischen Intermediat Methanthiol erklärt. Da dieser Stoffwechselschritt über die polymorphe GSTT1 [12] erfolgt, sollten GSTT1-positive Individuen potentiell bezüglich der Neurotoxizität von Methylbromid besonders gefährdet sein. Die alkylierenden und potentiell gentoxischen Wirkungen von Methylbromid sollten demgegenüber bei GSTT1-positiven Individuen schwächer zum Tragen kommen, als bei GSTT1-negativen Personen. In Tabelle 2 sind klinische Symptomatik und Laborwerte von zwei Begasern aufgeführt, die nebeneinander und gleichzeitig einem akuten Vergiftungsereignis bei einer Begasung mit Methylbromid unterlagen. „Patient 1" war GSTT1-positiv, „Patient 2" GSTT1-negativ. Der GSTT1-positive „Patient 1" zeigte entsprechend seinem höheren GST-vermittelten Metabolismus von Methylbromid niedrigere Adduktwerte (Methylierung von Blutproteinen) und einen höheren Bromidspiegel, da Bromid bei der Glutathionkonjugation von Methylbromid abgespalten wird. Dieser Patient erlitt eine erheblich schwerere akute Vergiftungssymptomatik und persistierende neurotoxische Schädigungen, wogegen das Vergiftungsbild des GSTT1-negativen Patienten relativ mild verlief.

„Die Richtung der Änderung des Toxizitätsprofils durch einen hierfür relevanten Enzympolymorphismus wird durch den individuellen Schadstoff und den jeweiligen Wirkungsmechanismus bestimmt."

Dieses Beispiel von Garnier et al. [13] zeigt gleichfalls, daß die Ausprägung eines bestimmten im Polymorphismus von FME liegenden Merkmales (hier: GSTT1-Defizienz) sich sowohl positiv (hier: geringere Neurotoxizität), als auch negativ (hier: höhere Alkylierungsrate biologischer Makromoleküle und mutmaßliche Gentoxizität) auswirken kann. Die Richtung der Änderung des Toxizitätsprofils durch einen hierfür relevanten Enzympolymorphismus wird bestimmt durch den individuellen Schadstoff und den jeweiligen Wirkungsmechanismus.

Ein wichtiges Substrat der GSTT1 ist Ethylenoxid, welches beispielsweise im Krankenhaus für Sterilisierungen verwendet wird. Sogenannte „Biomarker" für eine biologische alkylierende Wirkung von Ethylenoxid sind Protein- und DNA-Addukte. Proteinaddukte von Ethylenoxid werden heute vorzugsweise an der N-terminalen Aminosäure Valin des Hämoglobin bestimmt; entsprechende Untersuchungen können routinemäßig aus Blutproben durchgeführt werden. Der Parameter der Quantifizierung von S-Hydroxyethyl-Cystein im Albumin des Blutes läßt sich sehr gut heranziehen, um Unterschiede sowohl der Wirkung von exogenem wie auch von endogenem Ethylenoxid zu demonstrieren, die durch den Polymorphismus der GSTT1 hervorgerufen werden. Die drei Phänotypen „Nichtkonjugierer", „langsamer Konjugierer" und „schneller Konjugierer" der GST1-1 wirken sich auf die Hintergrundalkylierung des Cysteins in Albumin des Blutes aus, welche durch endogenes Ethylenoxid verursacht wird [15]. Der Unterschied dieser Hintergrundalkylierung der Blutproteine bei Konjugieren und Nichtkonjugieren hat biologische Konsequenzen. Die Hintergrundrate von Schwesterchromatidaustauschen, einem Indikator für gentoxische Effekte, ist in zwei Studien, die mit nicht beruflich gegen Etyhlenoxid exponierten Personen durchgeführt wurden, bei „Konjugierern" signifikant niedriger als bei „Nichtkonjugierern". Daraus läßt sich ableiten, daß die langsamere Detoxifizierung des Ethylenoxids bei „Nichtkonjugieren" sowohl zu einem erhöhten Proteinadduktlevel als auch zu einem stärkeren gentoxischen Effekt bedingt durch endogenes Ethylenoxid führt [16].

N-Acetyltransferase 2 (NAT2)

Der Einfluß der N-Acetyltransferase 2 (NAT2), ein Enzym, welches unter anderem aromatische Amine metabolisiert, bei der Auslösung von Urothelkarzinomen bei entsprechender Exposition gegen aromatische Amine hat als erwiesen zu gelten [17, 18]. Dieses Enzym, dessen Allele auf dem kurzen Arm des Chromosoms 8 lokalisiert sind, unterliegt einem genetisch determinierten Polymorphismus. Sogenannte „langsame Acetylierer" setzen pro Zeiteinheit weniger Substrat um als „schnelle Acetylierer". Dies hat zur Folge, daß der alternative oxidative Stoffwechselschritt aromatischer Ami-

ne, der zur „Giftung" führt (N-Oxidation), bei „langsamen" Acetylierern vermehrt beschritten wird. Dies führt bei der Metabolisierung aromatischer Amine zu erhöhten Konzentrationen von Arylnitreniumionen am Zielgewebe, die als ultimales Karzinogen mit der DNA des Harnblasengewebes reagieren können. Der Anteil der „langsamen Acetylierer" in der mitteleuropäischen Normalbevölkerung wird mit ca. 50–60% angegeben [19].

Die klassische arbeitsmedizinische Studie zu dieser Problematik in Deutschland wurde von Lewalter und Miksche [20] vorgelegt. Zwischen den Jahren 1951 und 1967 arbeiteten insgesamt 331 Arbeiter in der damaligen Benzidinproduktion der BAYER AG in Leverkusen. Die Verteilung von langsamen (160 Personen) und schnellen (171 Personen) Acetylierern im Gesamtkollektiv bewegte sich in einem in Mitteleuropa üblichen Rahmen. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 92 Personen des Kollektivs an Urothelkarzinom erkrankt; hiervon waren 75 langsame und nur 17 schnelle Acetylierer.

„Eine Tendenz hin zur Bevorzugung des langsamen Acetylierertyps wurde in Untergruppen des Gesamtkollektivs sichtbar, wenn nach speziellen Berufstätigkeiten mit entsprechender Möglichkeit des Gefahrstoffkontaktes gefragt wurde."

Dieser historische Hintergrund gab Veranlassung zur Durchführung einer klinikbezogenen Studie an 196 Urotheltumor-Patienten der Urologischen Klinik in Leverkusen [18]. Der Studie lag die Erwartung zugrunde, daß ein kausaler Einfluß klassischer krebserzeugender, aromatischer Amine (Stoffe zur Berufskrankheit BK 1301) sich innerhalb des Kollektivs von Erkrankten in einer quantitativen Verschiebung hin zum langsamen Acetylierertyp bemerkbar machen sollte. Das Gesamtkollektiv der Erkrankten dieser Klinik zeigte jedoch keine solche Verschiebungen. Eine Tendenz hin zur Bevorzugung des langsamen Acetylierertyps wurde jedoch in Untergruppen des Gesamtkollektivs sichtbar, wenn nach speziellen Berufstätigkeiten mit entsprechender Möglichkeit des Gefahrstoffkontaktes (aromatische Amine) gefragt wurde.

Auf dieser Basis wurde im Ruhrgebiet (Dortmund) eine toxikogenetische Studie der Verteilung polymorpher Enzyme des Fremdstoffmetabolismus (NAT2: Phänotyp, GSTM1: Genotyp) bei 179 Patienten mit Harnblasenkarzinom durchgeführt und diese nach expositions- und beruflichen Profilen aufgegliedert [21]. Die Auswahl der untersuchten Enzympolymorphismen erfolgte aufgrund der Überlegung, daß ein Überwiegen des langsamen Acetylierertyps innerhalb einer Subgruppe einen Hinweis auf eine kausale Beteiligung aromatischer Amine an der Entstehung des Harnblasentumors darstellt, und daß ein Überwiegen des GSTM1 negativen Genotyps auf eine ursächliche Beteiligung polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe hinweisen sollte. Die Ergebnisse (siehe Abb. 2) zeigen ein gegenüber Nicht-Exponierten (Verwaltungsberufe) deutlich vermehrtes Auftreten des langsamen Acetylierertyps nur bei Beschäftigung mit Kokereigasen. Demgegenüber trat der GSTM1*0 Genotyp vermehrt bei Bergleuten sowie bei Beschäftigten mit Rauchgas- und Kokereigasexposition auf. In diesen Bereichen muß demnach an eine ursächliche Beteiligung bzw. Mitbeteiligung polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe gedacht werden. In Fall-Kontrollstudien wurde schon von mehreren Arbeitsgruppen für Kokereiarbeiter und für Bergleute ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko beschrieben. Diese Ergebnisse sollten dazu Anlaß geben, Untersuchungen zu möglichen kausalen Mechanismen durchzuführen [21].

In letzter Zeit war für die Bergbau-Berufsgenossenschaft das Problem entstanden, daß bei Beschäftigten des früheren Mansfelder Kupferschieferbergbaus der DDR, welche intensiven Kontakt mit dem Sprengstoff Dinitrotoluol hatten, eine Häufung von Nierentumoren und Urotheltumoren vermutet wurde. Eine hierzu derzeit laufende Untersuchung an einer Gruppe von 500 früher unter Tage tätigen Bergleuten mit Exposition gegenüber Dinitrotoluol ist abgeschlossen und wurde zunächst auf die Frage einer möglichen Häufung von Urotheltumoren und dabei zugrunde liegenden Ursachen hin ausgewertet und publiziert. Dabei wurden wiederum Methoden der Untersuchung polymorpher fremdstoffmetabolisierender Enzyme eingesetzt. Insbesondere ist die Frage von hohem Interesse, ob bevorzugt langsame Acetylierer (in Bezug auf die NAT2) von der Tumorerkrankung befallen wurden, was auf einen ursächlichen Zusam-

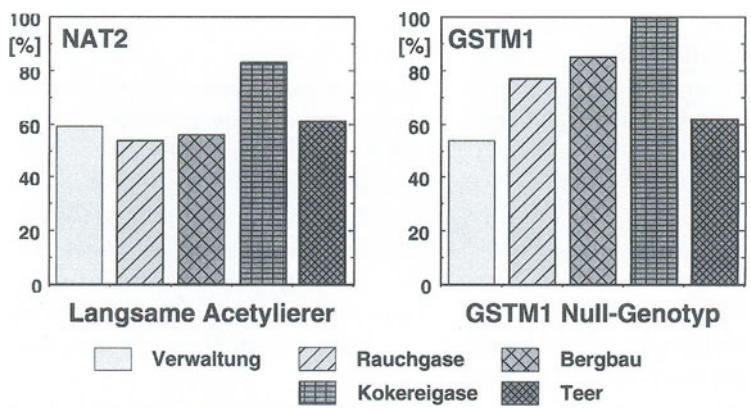


Abb. 2 ▲ **Verteilung polymorpher Enzyme (NAT2: Phänotyp, GSTM1: Genotyp) bei Patienten mit Harnblasenkarzinom, aufgeteilt nach Expositionsprofilen (nach [21]). NAT2: Gesamtkollektiv: *n=179*; Verwaltung: *n=41*; Rauchgase: *n=24*; Bergbau: *n=32*; Kokereigase: *n=6*; Teer: *n=17*. GSTM1: Gesamtkollektiv: *n=89*; Verwaltung: *n=13*; Rauchgase: *n=14*; Bergbau: *n=19*; Kokereigase: *n=4*; Teer: *n=8***

menhang mit der Exposition gegenüber aromatischen Nitroverbindungen (bzw. aromatischen Aminen) hinweisen würde [22].

„Die Einbeziehung genetisch prädisponierender Merkmale in die Untersuchungen erhöht deren Aussagekraft."

Die Einbeziehung genetisch prädisponierender Merkmale ist besonders bei solchen arbeitsmedizinischen Untersuchungen interessant, bei denen infolge früherer Expositionen und sehr langer Latenzzeiten heute noch quantitativ relevante Neuerkrankungen auftreten. Aufgrund ihrer historischen Natur können die Expositionen heute nicht mehr vollständig recherchiert werden. Ein Beispiel hierfür ist das Auftreten von Harnblasenkrebs bei Malern. In einer Fall-Kontrollstudie [23] fanden wir, daß Maler (Hausmaler/Anstreicher) gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein ca. 2,8-fach erhöhtes Risiko tragen, an Harnblasenkrebs zu erkranken. Die Ursache wurde in der früheren Exposition gegenüber krebserzeugenden Azofarbstoffen gesehen; dabei sind besonders Azofarbstoffe auf der Basis von Benzidin relevant [24]. Bis zum Anfang der 60er Jahre waren Fertigfarben noch nicht in Gebrauch; es war häufig die Aufgabe der Lehrlinge, vor Arbeitsbeginn den Farbenansatz aus Farbmitteln in Pulverform und Lösemitteln zu mischen; hier kam es regelmäßig zu einer inhalatorischen Farbstoffbelastung (Staub). Benzidin-basierte Azofarbstoffe werden im Organismus durch Nitroreduktasen in Benzidin gespalten, das stark krebserzeugend auf die Harnblase wirkt (s.o.).

Diese These würde beinhalten, daß unter diesen Rahmenumständen vorzugsweise „langsame Acetylierer" (in bezug auf NAT2) erkranken sollten. Dies wurde tatsächlich festgestellt: Unter 16 Malern, die in den 30er bis 60er Jahren in ihrem Beruf begonnen hatten, und die später an Harnblasenkrebs erkrankt waren, wurden nur zwei „schnelle Acetylierer" identifiziert; den Rest stellten „langsame Acetylierer" dar [25].

Damit wird deutlich, daß kasuistische und epidemiologische Untersuchungen zu der Genese chronischer Erkrankungen durch chemische Schadstoffe erheblich an Aussagekraft gewinnen können, wenn genetisch bestimmte Merkmale von Enzympolymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme in die Untersuchungen einbezogen werden.

Schlußfolgerungen und Ausblick

Die bisherigen Untersuchungen zur praktischen Bedeutung von Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme haben sich ganz bevorzugt mit der Genese maligner Erkrankungen befaßt. Es wurde sichtbar, daß solche Polymorphismen die Wirkungen krebserzeugender Stoffe aus der Umwelt und am Arbeitsplatz sowie sogenannter „lifestyle" Faktoren (besonders Inhaltstoffe des Tabakrauches) entscheidend modulieren, so daß Teilpopulationen unterschiedlicher genetisch bedingter Suszeptibilität zunehmend besser definiert werden können. Bei dem in Aussicht stehenden Fortschritt der Erkenntnisse werden sowohl die präventiv-medizinischen wie auch die soziopolitischen Aspekte, die damit verbunden sind, verstärkt zu diskutieren sein.

Es ist erkennbar, daß Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme auch in der Verursachung von weiteren chronischen Krankheitsbildern eine – pathogenetisch meist noch unklare – Rolle spielen dürften. Zu denken ist hier an die Bereiche von Erkrankungen des Immunsystems (z.B. Autoimmunkrankheiten, [26]) und des Nervensystems (z.B. M. Alzheimer, [28] und M. Parkinson, [29]).

Danksagung Die Autoren bedanken sich bei Prof. G. Dallner, Karolinska Institutet, Huddinge, Schweden, für die intensive Diskussion bei der Vorbereitung des Manuskriptes.

Literatur

1. Zbinden G (1992) **The three eras of research in experimental toxicology.** TIPS 13: 221–223
2. Bolt HM (1994) **Genetic and individual differences in the process of biotransformation and their relevance for occupational medicine.** Med Lav 85: 37–48
3. Vainio H (1999) **Biomarkers in the identification of risks, especially with regard to susceptible persons and subgroups.** Scand J Work Environ Health 25: 1–3
4. Idle JR, Armstrong M, Boddy A et al. (1992) **The pharmacogenetics of chemical carcinogenesis.** Pharmacogenetics 2: 246–258
5. Kouri RE, McKinney CE, Slomiang DJ et al. (1982) **Positive correlation between high aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primary lung cancer as analyzed in cyto-preserved lymphocytes.** Cancer Res 42: 5030–5037
6. Butler MA, Lang NP, Young JF et al. (1992) **Determination of CYP1A2 and N-acetyltransferase 2 phenotypes in human population b, analysis of caffeine urinary metabolites.** Pharmacogenetics 2: 116–127
7. Crespi CL, Penman BW, Gelboin HV, Gonzales FJ (1991) **A tobacco-smoke derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human P-450 s including the polymorphic P-450 2D6.** Carcinogenesis 12: 1197–1201
8. Lin L, Yang F, Ye E et al. (1991) **Case-control study of cigarette smoking and primary hepatoma in an aflatoxin-endemic region in China: a protective effect.** Pharmacogenetics 1: 79–85
9. Carrière V, Berthou F, Baird S, Belloc C, Beaune P, de Waziers J (1996) **Human cytochrome P4502E1 (CYP2E1): from genotype to phenotype.** Pharmacogenetics 6: 203–211
10. Kempkes M, Wiebel FA, Golka K, Heitmann P, Bolt HM (1996) **Comparative genotyping and phenotyping of glutathione S-transferase GSTT1.** Arch Toxicol 70: 306–309
11. Shen JH, Lin GF, Yuan WX, Tan JW, Bolt HM, Thier R (1998) **Glutathione transferase T1 and M1 genotype polymorphism in the normal population of Shanghai.** Arch Toxicol 72: 456–458
12. Hallier E (1996) **Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Problematik der Durchführung von Begasungen mit Methylbromid.** Deutsche Hochschulschriften, Nr. 1089. Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach
13. Garnier R, Rambourg-Schepens MO, Müller A, Hallier E (1996) **Glutathione transferase activity and formation of macromolecular adducts in two cases of acute methyl bromide poisoning.** Occup Environ Med 53: 211–215
14. Bus JS (1982) **Integrated studies of methyl chloride toxicity.** CIIT Activities 2(1): 3–5

15. Vollmer DM, Thier R, Bolt HM (1998) **Determination of the ethylene oxide adduct S-(2-hydroxyethyl)cysteine by a fluorometric HPLC method in albumin and globin from human blood.** Fresenius J Anal Chem 362: 324–328
16. Thier R, Lewalter J, Kempkes M, Selinski S, Brüning T, Bolt HM (1999) **Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphismus of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1.** Arch Toxicol 73: (im Druck)
17. Risch A, Wallace DMA, Bathers S, Sim E (1995) **Slow acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer.** Hum Mol Genet 4: 231–236
18. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Schöps W, Kierfeld G, Roots I, Bolt HM (1996) **Occupational history and genetic N-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of Leverkusen, Germany.** Scand J Work Environ Health 22: 332–338
19. Schöps W, Prior V, Golka K, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Roots I, Bolt HM, Kierfeld G (1997) **Untersuchungen zur klinischen Relevanz der Acetyliererphänotypisierung bei 196 Urotheltumor-Patienten.** Urologe[A] 36: 64–67
20. Lewalter J, Miksche LW (1991) **Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen.** Verh Dtsch Ges Arbeitsmed 31: 135–139
21. Golka K, Reckwitz T, Kempkes M, Cascorbi I, Blaszkewicz M, Reich SE, Roots I, Soekeland J, Schulze H, Bolt HM (1997) **N-Acetyltransferase 2 (NAT2) and glutathione S-transferase (GSTM1) in bladder-cancer patients in a highly industrialized area.** Int J Occup Environ Health 3: 105–110
22. Brüning T, Chronz C, Thier R, Havelka J, Ko Y, Bolt HM (1999) **Occurrence of urinary tract tumours in miners highly exposed to dinitrotoluene.** J Occup Environ Med 41: 144–149
23. Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W (1991) **Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control-study.** Am J Ind Med 19: 705–713
24. Bolt HM (1995) **Special points in the toxicity assessment of colorants (dyes and pigments)** In: Thomas H, Hess R, Waechter F (eds) Toxicology of Industrial Compounds. Taylor & Francis, London, pp 303–310
25. Golka K, Kempkes M, Flieger A, Blaszkewicz M, Bolt HM (1997) **Overrepresentation of the slow acetylator phenotype in painters suffering from urinary bladder cancer.** Med Lav 88: 425–426
26. Von Schmiedeberg S, Fritsche E, Rönnau AC, Golka K, Specker C, Schuppe HC, Döhr O, Sachs B, Bolt HM, Lehmann P, Ruzicka T, Esser C, Abel J, Gleichmann E (1996) **Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in patients with iseopathic systemic autoimmune diseases.** Exp Toxic Pathol 48 [Suppl] 2: 349–353
27. Rocha R, Garcia C, de Mendonca A, Gil JP, Bishop DT, Lechner MC (1999) **N-acetyltransferase (NAT2) genotype and susceptibility to sporadic Alzheimer's disease.** Pharmacogenetics 9: 9–15
28. Atkinson A, Singleton AB, Steward A, Ince PG, Perry RH, McKeith IG, Fairbairn AF, Edwardson JA, Daly AK, Morris CM (1999) **CYP2D6 is associated with Parkinson´s disease but not with dementia with Lewy Bodies or Alzheimer's disease.** Pharmacogenetics 9: 31–35
29. Kempkes M, Golka K, Reich S, Reckwitz T, Bolt HM (1996) **Comparative genotyping and phenotyping of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder.** Arch Toxicol 71: 123–126
30. Warholm M, Alexandrie AK, Hogberg J, Sigvardsson K, Rannug A (1994) **Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood.** Pharmacogenetics 4: 307–311
31. Chen CL, Liu Q, Relling MV (1996) **Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks.** Pharmacogenetics 2: 187–191
32. Lee EJ, Wong JY, Yeoh PN, Gong NH (1995) **Glutathione S-transferase-theta (GSTT1) genetic polymorphism among Chinese, Malays and Indians in Singapore.** Pharmacogenetics 5: 332–334
33. Katoh T, Nagata, N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, Ookuma R, Bell DA (1996) **Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcionoma.** Carcinogenesis 17: 1855–1859

H. Delbrück

Ernährung für Krebserkrankte

Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige

Stuttgart: Kohlhammer, 1999., 323 S., (ISBN 3-17-015686-1), kart., DM 39,80

Die Hoffnung, durch eine geeignete Ernährung eine Krebserkrankung günstig beeinflussen zu können, zählt zu den wichtigsten Kontrollüberzeugungen von Tumorpatienten und ihren Angehörigen. Wieviele Betroffene tatsächlich die Auswahl ihrer Lebensmittel oder deren Zubereitung nach einer Therapie umstellen, lässt sich aus aktuellen Studien zwar nur bedingt ableiten. Doch die Frage „Was kann, darf, soll ich nun essen?" gehört zum Gespräch bei der Entlassung aus der Akutklinik ebenso wie zum Termin beim Hausarzt und der Krebsberatungsstelle oder der Aufnahme zur stationären Nachsorge.

Wie komplex die Antwort darauf sein kann, zeigt ein neuer Ratgeber: „Ernährung für Krebserkrankte - Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige" wartet mit einer Fülle an Information auf. Der Autor Hermann Delbrück erläutert sowohl Grundlegendes aus der Ernährungsphysiologie wie auch eine ganze Reihe von sehr speziellen Problemen, die therapiebedingt oder auch tumorspezifisch auftreten können. Der Themenbereich der alternativen Krebsdiäten mit fragwürdigem Heilungsanspruch wird ebenso aufgegriffen wie die populären Vitamin- und Mineralstoffpräparate, denen Patienten einen hohen Stellenwert in der Selbstmedikation zumessen.

Gerade durch den Versuch, jedes nur denkbare Thema, das Betroffene und ihre Familien interessieren könnte, im gleichen Buch abzuhandeln wie die ausschließlich von der Lokalisation der elf aufgeführten Tumoren abhängigen spezifischen Ernährungsstörungen, schwindet jedoch der praktische Wert des Ratgebers für die eigentliche Zielgruppe. Komplexe und auch komplizierte Erläuterungen von Grundlagen finden sich teilweise auf der selben Seite wie eher lapidare Tipps für die erste Zeit zu Hause, deren Sinn sich nicht von alleine erschließt. Von Nutzen dürfte das Nachschlagewerk dagegen für Praxen, Kliniken, Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen sein.

B. Hiller (Heidelberg)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 841–846 © Springer-Verlag 1999

M. Pfleiderer · J. Löwer · R. Kurth
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Influenza-Lebendimpfstoffe – eine Nutzen-Risiko-Bewertung

Zusammenfassung

Zur Klärung der Nutzen-Risikobeziehung von Influenza-Lebendimpfstoffen hat das Paul-Ehrlich-Institut im Dezember 1998 einen Workshop „Fact Finding and Assessment Workshop for Cold Reassortant Influenza Vaccine" mit 23 Experten aus sechs Nationen organisiert. Dies ermöglichte die Erörterung des Themas aus verschiedenen Blickwinkeln, ausgehend von grundlegenden virologischen, molekularbiologischen, epidemiologischen und klinischen Aspekten bis hin zu regulatorischen, politischen und praktischen Betrachtungsweisen. Die Bedeutung dieses Workshops lag insbesondere in der Tatsache, daß das amerikanische Biotechnologieunternehmen AVIRON einen trivalenten Influenza-Lebendimpfstoff in den USA bereits zur Zulassung eingereicht hat.

Schlüsselwörter

Influenza-Virologie · Influenza-Epidemiologie · Influenza-Lebendimpfstoffe und Totimpfstoffe

Hintergrundinformation zur Influenza

Krankheitsbild

Die Influenza ist eine fieberhafte, akute Erkrankung der Atemwege, die als Tröpfcheninfektion übertragen wird. Sie ist in der Regel gekennzeichnet durch einen abrupten Krankheitsbeginn, verläuft oft mit erträglichen Symptomen und heilt selbständig aus. Die Krankheit kann aber auch ernstere Verlaufsformen annehmen. Die primäre virale Pneumonie kann per se letal verlaufen, die meisten letalen Verlaufsformen sind aber sekundären, bakteriellen Superinfektionen zuzuschreiben.

Das Virus

Die Influenza wird durch ein pleomorphes, umhülltes, negativ-strängiges RNA-Virus mit einer Partikelgröße von 80 bis 120 nm im Durchmesser verursacht. Die hauptsächlich vorkommenden beiden Virus-Antigentypen sind das Influenza A- und das Influenza B-Virus. Deren Genom besteht aus acht Segmenten (Genen), die zehn Virusproteine kodieren. Sechs Genprodukte sind für die interne Struktur und für die Replikationsfähigkeit des Virus notwendig. Die zwei verbleibenden Gene kodieren das Oberflächenhämagglutinin (HA) des Virus, das an zelluläre Rezeptoren bindet und unerläßlich für die Infektion ist, und die Neuraminidase (NA), die N-Acetylneuraminsäure enthaltende Substrate auf der Zelloberfläche spaltet und ebenso essentiell für die Infektion einer Zelle ist.

Das Influenza C-Virus ist der dritte antigene Typus, der weniger häufig beobachtet wird und als Humanpathogen von erheblich geringerer Bedeutung ist. Das Influenza C-Virus unterscheidet sich zudem durch sein Oberflächenglykoprotein (HEF), das die Funktionen der Rezeptorbindung (H), Esterase (E) und Membranfusion (F) in sich vereinigt.

„Die drei großen pandemischen Grippe-Epidemien dieses Jahrhunderts wurden durch Influenza A-Subtypen mit unterschiedlichen Antigenkombinationen verursacht."

Antikörper gegen die HA-Antigene sind der wichtigste Faktor zur immunologischen Bekämpfung viraler Influenza-Infektionen. In diesem Jahrhundert waren bzw. sind drei HA- und zwei NA-Subtypen des Influenza A-Virus beim Menschen prädominant. Diese besitzen die

Dr. Michael Pfleiderer
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,
D-63225 Langen

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 841–846 © Springer-Verlag 1999

M. Pfleiderer · J. Löwer · R. Kurth

Risk versus benefit assessment of Live Influenza Vaccines

Summary

A workshop on attenuated cold-adapted influenza virus vaccines (CAIV) was organized in Langen, Germany on December 16–17, 1998 by Prof. Reinhard Kurth, President of the Paul Ehrlich Institute.
23 experts from 6 nations attended the meeting. With their knowledge and expertise in viral influenza, basic virology, molecular biology, epidemiology, clinical investigations, world health, industry, engagement in regulatory control and licensure and distribution of biological products it was possible to discuss the subject from different points of view.
The main purpose was to review the information currently available about the Maassab temperature-sensitive cold mutant influenza virus vaccine (CAIV). Special reference was given to safety and efficacy of reassortant vaccines in human subjects and to feasibility for use in controlling viral influenza in man. When appropriate, comparisons were made with inactivated influenza vaccines that have been used successfully since the early 1940's. The attendees were not asked to give judgement as to acceptability of CAIV for general use and were not expected to provide a consensus agreement on the various facets that were discussed. Instead, the workshop provided commentary on what is known and what should be known before CAIV vaccine may be considered by national and international regulatory authorities if and when asked to give judgement and decision for licensure and routine application at some future time.
The workshop itself might have been of special significance since there has been announced intent by a commercial U.S. company (AVIRON) to develop and seek licensure of a CAIV product. Selected literature references have been listed at the end of this report.

Key words

Influenza Virology and Epidemiology · Live and Inactivated Influenza vaccines

Antigenkombinationen H1N1, H2N2 und H3N2, die erstmals mit der pandemischen „spanischen Grippe" 1918/1919 (H1N1), der pandemischen „Asiengrippe" 1957 (H2N2), bzw. der pandemischen „Hongkonggrippe" 1968 (H3N2) auftauchten. Einige andere Subtypen des Influenza A-Virus, insbesondere H5 und H9, zirkulierten kurzzeitig und sporadisch in der humanen Population.

Für das Influenza B-Virus erfolgt keine Unterteilung in HA- oder NA-Subtypen. Die Variabilität der Oberflächenglykoproteine des Influenza B-Virus ist erheblich eingeschränkter, wie weiter unten noch erläutert werden wird.

Epidemiologie

In der nördlichen Hemisphäre beginnt die epidemische Aktivität der Influenza gewöhnlich im Spätherbst und dauert im allgemeinen bis zum Anfang des Frühjahrs. Beginn, Höhepunkt und Nachlassen der epidemischen Aktivität in einer beliebigen Population erstrecken sich über einen Zeitraum von nicht mehr als vier Wochen. Hohe Infektionsraten ergeben sich, wenn sich eine substantielle Veränderung im HA des Influenza A-Virus (derzeit H1N1 und H3N2) durchgesetzt hat (antigene drift), gegen die es keine oder nur unzureichend komplementäre Antikörper in der Bevölkerung gibt. Je geringer die Spezifität dieser Antikörper in der Gesamtpopulation zu einem gedrifteten HA ist, umso schneller und weitläufiger kann sich eine Influenzaepidemie ausbreiten.

Eine echte pandemische Influenza ist durch eine extrem hohe Infektionsrate und eine explosionsartige globale Ausbreitung gekennzeichnet. Sie tritt auf, wenn sich ein Influenza A-Virus mit einem neuartigen HA-Gen in der humanen Population durchgesetzt hat. Dies kann, muß aber nicht, mit dem Auftreten eines ebenfalls neuartigen NA-Gens verbunden sein. Vögel und einige größere Säugetiere sind das natürliche Reservoir für Influenza A-Viren, mit insgesamt möglichen 15 HA- und 9 NA-Subtypen, gegen die es in der humanen Population keinen Antikörperschutz gibt. Neue HA- und NA-Gene werden über eine genetische Reassortierung (antigene shift) in zirkulierende Influenzavirus-Wildtypen eingeführt, beispielsweise wenn ein animales und ein humanes Influenzavirus eine humane oder animale Zelle gleichzeitig infizieren. Man nimmt an, daß Wasservögel das Influenza A-Virus auf Schweine übertragen, die als Zwischenwirte dienen. Über den schon erwähnten Mechanismus der genetischen Reassortierung können dann das HA-Gen und das NA-Gen eines derart übertragenen Influenza A-Virus in ein in der humanen Population zirkulierendes Influenza A-Virus eingefügt werden. Aufgrund der veränderten immunologischen Eigenschaften einer solchen Reassortante gibt es im Menschen zunächst keinen oder nur einen unzureichenden Immunschutz. Somit sind einige der erforderlichen Voraussetzungen dafür gegeben, daß sich ein solches Influenza A-Virus rasch ausbreiten kann.

Alternativ zu diesem Mechanismus können Influenza A-Viren auch direkt, also ohne Genomreassortierung zwischen einem animalen und einem humanen Influenza A-Virus, von einem Tier auf den Menschen übertragen werden.

> *„Neben einem neuen HA- bzw. NA-Gen, gegen die es keine komplementären Antikörper in der humanen Population gibt, müssen offenbar noch andere, unbekannte Voraussetzungen erfüllt sein, damit ein Influenza A-Virus eine Pandemie verursachen kann."*

Antigene shifts in Influenza A-Viren, die eine Pandemie zur Folge haben, sind glücklicherweise sehr selten und traten in diesem Jahrhundert erst dreimal auf. Dies deutet darauf hin, daß neben einem neuen HA bzw. NA, gegen die es keine komplementären Antikörper in der humanen Population gibt, noch andere, unbekannte Voraussetzungen erfüllt sein müssen, welche die pandemische Qualifikation eines Influenza A-Virus definieren. Für das Influenza B-Virus gibt es kein animales Reservoir, womit der Mechanismus der genetischen Reassortierung mit zoonotischen Influenzaviren für dieses Virus nicht zur Verfügung steht. Veränderun-

gen in der Struktur der Oberflächenglykoproteine sind nur über den antigenen Drift möglich. Reassortierungen zwischen Influenza A- und Influenza B-Viren kommen nicht vor.

Ein weiteres Charakteristikum, das neben der Einführung neuer HA/NA-Gene durch den Mechanismus der Reassortierung erworben werden kann, ist die Einführung serieller Arginine im Bereich der Proteaseerkennungsstelle innerhalb des HA-Proteins. Die für eine Infektion notwendige Spaltung des HA in HA_1 und HA_2 könnte dann auch von Proteasen ausgeführt werden, die normalerweise keine Spezifität zur HA-Spaltung besitzen. Die Spezifität der Influenzaviren für die Atmungsorgane definiert sich im Normalfall u.a. dadurch, daß nur dort die benötigten spezifischen Proteasen vorhanden sind. Unter den geschilderten Voraussetzungen, also Spaltbarkeit des HA durch zusätzliche Proteasen, kann der Organtropismus für Influenza A-Viren erheblich erweitert werden. Ein Beispiel dafür kann das zoonotische H5N1-Virus sein, das bei Hühnern und bei einigen Menschen, die Kontakt mit infizierten Tieren hatten, letale Krankheitsverläufe bedingte. Glücklicherweise konnte das Virus aufgrund seiner Eigenschaften und der ergriffenen Maßnahmen nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden und ist offenbar eliminiert worden. Allerdings wurde befürchtet, daß die letalen Eigenschaften des H5N1-Virus auf zirkulierende Influenza-Wildviren übertragen werden könnten, um so die Evolution einer neuen pandemischen Variante zu begünstigen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist ein solches Virus allerdings noch nicht aufgetaucht.

Zentraler Ansatzpunkt großer Influenza-Epidemien und Pandemien ist also die ungehemmte Verbreitung eines reassortierten (shift) oder erheblich veränderten (drift) Influenzavirus in der Bevölkerung aufgrund fehlender spezifischer Antikörper gegen das HA. Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung wird zudem durch den Organpolytropismus solcher Virusvarianten bestimmt. Zusätzlich zu den erwähnten Elementen sind weitere, bisher nicht definierte Faktoren, notwendig, die Verbreitungsgeschwindigkeit, Verbreitungsgrad und Schwere der Influenza diktieren. Gegen Infektionen durch das Influenza A- oder das Influenza B-Virus kann man sich durch eine jährlich neu durchzuführende Impfung schützen. Der Impfstoff enthält die saisonal aktualisierten HA- und NA-Oberflächenglykoproteine der zirkulierenden Influenza-Wildviren in einer hochgereinigten und inaktivierten Form. In Deutschland sind für die Saison 1999/2000 insgesamt sieben Produkte zugelassen. Neuentwicklungen, die das Spektrum der vorhandenen Influenza-Impfstoffe erweitern sollen, sind vielfältig und in Vorbereitung. In erster Linie sind dies in Gewebekultur hergestellte Influenza-Impfstoffe und Lebendvirusimpfstoffe, basierend auf attenuierten, kälteadaptierten Influenzavirus-Ausgangsstämmen, über die nun berichtet werden soll.

Gegenwärtiger Kenntnisstand zu Influenza-Lebendimpfstoffen

Die Diskussionen im Rahmen des Workshops im Paul-Ehrlich-Institut waren um drei zentrale Aspekte gruppiert: Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendbarkeit von Influenza-Lebendimpfstoffen basierend auf „cold-adapted influenza virus (CAIV) strains". Lebendvirusimpfstoffe dieser Art werden, hauptsächlich in den USA, seit etwa 15 Jahren experimentell eingesetzt. Entsprechend umfangreich sind die Daten bezüglich Immunogenität und Wirksamkeit. Sicherheitsdaten zu CAIV-Impfstoffen wurden an Kindern ab einem Alter von zwei Monaten, an jungen Erwachsenen und an älteren Menschen erhoben [1–3].

Schutzwirkung von Influenza-Lebendimpfstoffen

Klinische Studien

Der von Maassab et al. [4] entwickelte „CAIV master strain" (A/Ann Arbor/6/60/H2N2) trägt Mutationen in drei der sechs Virusgene, die für interne virale Funktionen notwendig sind, nicht aber in den Genen, die das HA bzw. NA kodieren. Diese Mutationen bewirken eine Attenuierung der Virulenz im Menschen. Für das Influenza B-Virus gibt es ebenfalls einen entsprechenden „master strain". Die „master strains" werden grundsätzlich als Ausgangsvirus zur klassischen oder gentechnischen Reassortierung mit zirkulierenden Influenza-Virusstämmen verwendet, um die saisonal aktualisierten Impfstämme zu erhalten. Der Impfstoff wird intranasal als Spray oder als Tropfen appliziert und induziert sowohl eine lokale als auch eine systemische Immunantwort. Bedingt durch die Temperatursensitivität ist die Vermehrung der Impfviren im unteren Respirationstrakt ausgeschlossen, die permissive Temperatur (25°C) ist nur in der Mukosa des oberen Respirationstraktes gegeben.

Die wohl umfangreichsten und informativsten Studien zu CAIV-Impfstoffen wurden 1994 von Edwards et al. [1] und 1998 von Belshe et al. [5] durchgeführt. Die Edwards-Studie war kompliziert angelegt und umfaßte fünf aufeinanderfolgende Jahre, in denen die Studienteilnehmer bivalente Formulierungen (H1N1 und H3N2) des saisonal aktuellen Influenza-Totimpfstoffes oder des aktuellen CAIV-Impfstoffes verabreicht bekamen. Eine dritte Gruppe erhielt ein Placebo. Von den insgesamt 5210 Studienteilnehmern entsprachen 809 der Altersstufe ein bis 15 Jahre und 4401 der Alterstufe 16 bis 65 Jahre.

Das Studiendesign der Belshe-Studie von 1996 und 1997 umfaßte 1070 Kinder im Alter von 15 Monaten bis sechs Jahren, die mit einem trivalenten CAIV-Impfstoff, appliziert als nasales Spray, behandelt wurden sowie eine Placebo-Kontrollgruppe (532 Kinder). Aus diesen Gruppen erhielten 18% (193 Probanden) eine Impfdosis bzw. ein Placebo (96 Probanden) und 82% (877 Probanden aus der Verumgruppe und 436 Probanden aus der Placebogruppe) eine zweite Impfdosis, 60 Tage nach der ersten Dosis.

„Eine besonders gute Wirksamkeit zeigen Influenza-Lebendimpfstoffe bei seronegativen Kindern, wohingegen die Schutzwirkung bei bereits seropositiven Personen schwieriger zu beurteilen ist."

In beiden Studien war die Reaktogenität (Ausmaß und klinische Bedeutsamkeit der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [UAWs]), der CAIV-Impfstoffe gering. Sie wirkten schützend vor Influenza-Infektionen, insbesondere bei seronegativen Kindern, bei denen eine Schutzwirkung von 89% nach einer Dosis und von 94% nach zwei Dosen demonstriert werden konnte. Schwieriger ist die Frage der Schutzwirkung bei seropositiven Personen zu beantworten, die schon natürliche Influenza-Virusinfektionen erlebt haben. Verglichen mit den Influenza-Totimpfstoffen scheinen die CAIV-Impfstoffe in dieser Personengruppe weniger wirksam zu sein. Offenbar wird das Impfvirus bei seropositiven Individuen durch den vorhandenen Immunschutz neutralisiert, womit die Aktualisierung des Immunsystems bezüglich des aktuellen HA bzw. NA unzureichend ist oder ausbleibt. Gleichermaßen ist unklar, ob die Lebendimpfstoffe bei wiederholter Anwendung ihre Wirksamkeit aufgrund dieses Mechanismus verlieren. Fragen zu einer möglichen Langzeitimmunität, d.h. einer Immunität gegenüber Influenza-Varianten, die im Impfstoff nicht enthalten waren, sind unbeantwortet und werden kontrovers diskutiert.

Es gilt allerdings zu bedenken, daß die Wirksamkeitsprüfung klassischer Art, also mittels serologischer Methoden zur Bestimmung des Hämagglutinationshemmtiters, für Influenza-Lebendimpfstoffe möglicherweise falsch-negative Resultate hervorbringt. Klarheit über die schützende Wirkung dieser Impfstoffe läßt sich nur in breit angelegten Langzeitstudien gewinnen.

Betrachtungen zur Sicherheit der CAIV-Impfstoffe

Sowohl bestehende als auch theoretische Sicherheitsaspekte wurden diskutiert und in sechs Kategorien unterteilt:

Virussicherheit

CAIV-Impfstoffe werden, wie die Totimpfstoffe, in bebrüteten Hühnereiern hergestellt. Nachdem bei den Influenza-Lebendimpfstoffen kein Reinigungs- und Inaktivierungsschritt stattfindet, muß die Qualität der zur Impfstoffproduktion verwendeten Eier bezüglich der Freiheit von Humanpathogenen sichergestellt und kontrolliert werden.

Allergische Sensibilisierung und allergische Reaktionen

CAIV-Impfstoffe enthalten die ungereinigte Allantoisflüssigkeit des Hühnereis. Im Gegensatz zu den Influenza-Totimpfstoffen, die hochgereinigt sind und somit nur noch Spuren an Hühnereiweiß enthalten, tragen Hühnereiweißallergiker bei der Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen auf jeden Fall ein erhöhtes Risiko, zumal bisher nur sehr wenige diesbezügliche Studien durchgeführt wurden, welche die Sicherheit für diesen Personenkreis demonstrieren [6, 7].

Im Gegensatz zu anderen Lebendvirusimpfstoffen, die entweder in bebrüteten Hühnereieren (Gelbfieberimpfstoff) oder auf Zellsubstraten hergestellt aus bebrüteten Hühnereiern, (z.B. Mumps- und Masernimpfstoff) produziert werden und im Rahmen einer Grund- und Auffrischungsimmunisierung nur ein- bis zweimal im Leben angewendet werden, besteht bei den Influenza-Lebendimpfstoffen bei möglicherweise jährlich zu wiederholender Applikation auch für Nichtallergiker die potentielle Gefahr einer Sensibilisierung gegen Hühnereiweißkomponenten. Der Grad der Risikoerhöhung für eine solche Sensibilisierung ist im Rahmen der bisher durchgeführten klinischen Studien nicht erkennbar gewesen und kann, wenn überhaupt, erst nach der Vermarktung ermittelt werden. Zu bedenken ist allerdings, daß diese Problematik bei den ebenfalls in bebrüteten Hühnereiern hergestellten inaktivierten Influenzaimpfstoffen aufgrund des hohen Reinheitsgrades keine Rolle zu spielen scheint.

Anwendung bei Risikopatienten

Bevor ausreichende Sicherheitsdaten verfügbar sind, stellt die Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei immunkompromittierten Patienten ein mögliches Risiko dar, vergleichbar mit der Anwendung zugelassener Lebendvirusimpfstoffe. Für die Sicherheit der Anwendung bei Asthmatikern, CF-Patienten und Personen mit Erkrankungen des Respirationstrakts liegen nur wenige Daten vor [8].

Schädigung der nasalen Mukosa durch die nasale Applikation der Influenza-Lebendimpfstoffe

In den beschriebenen klinischen Studien ist ein solcher Effekt bisher nicht beobachtet worden. Befürchtungen, daß eine mögliche CAIV-induzierte Schädigung der Nasenschleimhaut bakterielle Superinfektionen begünstigt, haben sich nicht bestätigt. Im Gegenteil, die Belshe-Studie belegt eine deutlich verminderte Fallzahl an Otitis media-Erkrankungen bei Kindern, die intranasal mit einem Influenza-Lebendimpfstoff behandelt wurden. Ebensowenig konnte bisher eine direkte Neurotoxizität, ausgelöst durch die Impfviren selbst, oder eine indirekte Neurotoxizität, bedingt durch bakterielle Superinfektionen, festgestellt werden.

Genetische Stabilität der Influenza Lebendimpfstoffe

Wie bei allen attenuierten Virusarten besteht auch bei den Influenza-Lebendimpfstoffen das Risiko einer Reversion zur Virulenz. Aufgrund der Verteilung der phänotypischen Determinanten, also des kälteadaptierten und des temperatursensitiven Phänotyps, auf drei Virusgene ist eine Spontanreversion unwahrscheinlich. Alle bisher nachgewiesenen Mutationen bei ausgeschiedenen Impfviren hatten keine Zunahme der Reaktogenität zur Folge. Für eine präzise Evaluierung der genetischen Stabilität sind allerdings größer angelegte Studien erforderlich.

Reassortierung der Influenza-Lebendviren mit zirkulierendem Influenza-Wildvirus

Dieser Punkt wird sehr kontrovers diskutiert und muß von zwei verschiedenen Ansatzpunkten her betrachtet werden, der zwischenpandemischen, also

momentan aktuellen Situation und einer, im Moment theoretischen, pandemischen Situation:

- in zwischenpandemischen Perioden enthalten die Influenza-Lebendimpfstoffe und die in der menschlichen Population zirkulierenden Wildviren vergleichbare genetische Information. Eine Reassortierung zwischen beiden würde also kein neues, für das menschliche Immunsystem unbekanntes, möglicherweise sogar pandemisches Influenzavirus kreieren. Es bleibt allerdings die Frage, ob die Massenanwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen die Evolution eines pandemischen Influenza-Virus, gemäß den Mechanismen, wie sie oben beschrieben sind, beschleunigen würde. Dagegen spricht, daß alle großen Pandemien dieses Jahrhunderts keine zweite Pandemie in direkter Folge erzeugten. Gleiches gilt für jedes „normale" Jahr, in dem sich global etwa 350 Millionen Menschen infizieren, ohne daß es zur Bildung pandemischer Reassortanten kommt. In diesem Zusammenhang ist auch zu vermerken, daß Influenza-Lebendimpfstoffe in der früheren Sowjetunion und anderen osteuropäischen Ländern über mehrere Jahrzehnte hinweg bei schätzungsweise einer Milliarde Menschen angewendet wurden, ohne daß dabei pandemische Influenza-Wildtypen auftauchten. Im Moment gibt es keine Möglichkeit zu berechnen und zu simulieren, ob es aufgrund der massenhaften Präsenz attenuierter CAIV-Impfviren zu einer Risikoerhöhung kommen könnte.
- Im Falle des Auftretens neuer HA/NA-Typen (shift-Varianten) ist das mögliche Risiko klarer zu bewerten. Hier muß der Beginn einer Pandemie von kompetenter und autorisierter Seite, also von der WHO, bestätigt sein, bevor Influenza-Lebendimpfstoffe mit diesem neuartigen HA/NA-Typ eingesetzt werden. Die willkürliche Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen mit nicht-pandemischen, aber trotzdem neuartigen HA/NA-Varianten, beispielsweise H5N1, ist als sehr risikoreich anzusehen, da diese sehr schnell mit den zirkulierenden Wildviren reassortieren könnten, womit man möglicherweise durch den Einsatz eines solchen Impfvirus der Entstehung einer Pandemie Vorschub leistet.

Praktikabilität der routinemäßigen Herstellung von Influenza-Lebendimpfstoffen

Aufgrund der Variabilität des Influenzavirus-HA ist die jährliche Aktualisierung der derzeit erhältlichen Spaltimpfstoffe erforderlich. Dies ist ein zeitlich präzise vorgegebener Prozeß, der im Februar mit der Bekanntgabe der für die nördlichen Hemisphäre relevanten Influenzastämme beginnt und im Juli/August/September mit der Auslieferung des neuen Impfstoffes endet. Zur Herstellung dieser Spaltimpfstoffe gelten EU-weit harmonisierte Vorschriften, welche Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Impfstoffe sicherstellen. Ob sich der Herstellungsprozeß und die zu fordernden Kontrollen für Influenza-Lebendimpfstoffe in dieses Zeitdiktat einpassen lassen, ist unklar und muß sich in der Praxis erst erweisen. Logistisch schwer zu gestaltende Erfordernisse, wie beispielsweise die Lagerung der Lebendimpfstoffe bis zur Verwendung bei –20°C, kommen hinzu. Harmonisierte Leitfäden, wie sie zur Herstellung und Bewertung der inaktivierten Influenza-Impfstoffe zur Verfügung stehen, sind für die Influenza-Lebendimpfstoffe noch zu entwickeln.

Zusammenfassende Bewertung

Influenza-Lebendimpfstoffe basierend auf CAIVs stehen in den USA offenbar vor der Zulassung. Obwohl Impfstoffe dieser Art in der ehemaligen Sowjetunion und in Osteuropa seit vielen Jahrzehnten angewendet wurden, rücken sie für die USA und für Europa erst jetzt in den Mittelpunkt des Interesses. Wie wirksam und sicher der AVIRON-Impfstoff ist, kann nur sehr vorsichtig bewertet werden. Unbestritten ist die überlegene Wirksamkeit bei seronegativen Kindern. Protektionsraten von 95% könnten signifikant dazu beitragen, epidemische Influenza-Aktivitäten, die ihren Ausgang oft bei ungeschützten Kindern nehmen, innerhalb einer Population zu begrenzen und zu verkürzen. Die Wirksamkeit bei seropositiven Personen sowie die Wirksamkeit nach mehrmaliger Anwendung sind bisher nicht eindeutig bewertbar. Über die gemeinsame Verabreichung von Influenza-Lebend- und -Totimpfstoff wird daher nachgedacht.

„Die positiven Eigenschaften von Influenza-Lebend- und -Totimpfstoffen könnten sich ergänzen. Die nasale Applikation eines Lebendimpfstoffes könnte die Akzeptanz der Impfung erhöhen."

Die positiven Eigenschaften beider Impfstoffe könnten sich ergänzen. Die nasale Applikationsroute ist ein eindeutiger Vorteil, um die Akzeptanz der Influenzaimpfung bei Kindern zu erhöhen. Ob Influenza-Lebendimpfstoffe der beschriebenen oder anderen Art sich erfolgreich auf dem Impfstoffmarkt behaupten können, hängt davon ab, ob sie innerhalb kurzer Zeit in der erforderlichen Qualität hergestellt werden können und ob sie preislich mit den sich bereits auf dem Markt befindlichen Produkten konkurrieren können.

Wann diese Impfstoffe auf dem deutschen Markt verfügbar sein werden, ist nur schwer vorherzusagen und hängt sicherlich auch davon ab, wie erfolgreich der AVIRON-Impfstoff nach erfolgter Zulassung auf dem US-Markt sein wird. Sollte sich eine überlegene Wirksamkeit herausstellen, so sind, wie es für alle derzeitigen Influenzaimpfstoffe üblich ist, die europäischen Verfahren zur Arzneimittelzulassung, insbesondere das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung einer bestehenden Zulassung in einem EU Mitgliedsstaat, gefordert. Eine allein auf Deutschland bezogene Zulassung der Influenza-Lebendimpfstoffe wird es vermutlich nicht geben. Eine Zulassung wird harmonisiert, EU-weit, erfolgen. Mittelfristig, das bedeutet in diesem Zusammenhang für die kommenden fünf bis zehn Jahre, werden in Europa nur die inaktivierten Influenzaimpfstoffe und diesbezügliche Neuentwicklungen zur Verfügung ste-

hen. Eine solche Zeitspanne ist allerdings im Rahmen der Entwicklung neuer Impfstoffe als kurz einzustufen.

Literatur

1. Edwards KM, Dupont W D, Westrich MK, Plummer WDJ, Palmer PS, Wright PF (1994) **A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease.** Journal of Infectious Diseases 169: 68–76
2. Gruber WC, Darden P, Still JG, Lohr J, Wright PF, Acivi NIW (1994) **Dose-response, safety, and immunogenicity of bivalent live attenuated cold-adapted (ca) influenza vaccine in healthy children 2–36 months old.** Pediatric Research (Abstr. 1069) 35: 181A
3. Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G et al. (1992) **Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly.** Annals of Internal Medicine 117: 625–633
4. Maassab HF, Heilman CA, Herlocher ML (1990) **Cold-adapted influenza viruses for use as live vaccines for man.** Advanced Biotechnology Processes 14: 203–242
5. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. (1998) **The efficacy of live attenuated coldadapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children.** New England Journal of Medicine 338: 1405–1412
6. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA (1995) **Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs.** New England Journal of Medicine 332: 1262–1266
7. James JM, Zeiger RS, Lester MR (1998) **Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy.** Journal of Pediatrics 133: 624–628
8. Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, Reed GW, Roberts B, Wright PF (1994) **Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study.** Journal of Infectious Diseases 169: 241–247

H. Scholz

Kommunikation im Gesundheitssystem. Handbuch zur Konfliktvermeidung

Göttingen: Verlag für Angewandte Psychologie, 1999. 260 S., (ISBN 3-8017-1111-0), DM 59,-

Das Handbuch will einen Überblick über die Gesetzmäßigkeiten der Kommunikation und Organisation im therapeutischen Umfeld sowie Maßnahmen zur Konfliktidentifizierung und -lösung bieten. Nach einer kurzen Einführung in die Grundzüge zwischenmenschlicher Kommunikation werden die verschiedenen Rollen, Wünsche und Ängste der Kommunikationspartner (Ärzte, Psychologen, Pflegebereich und die Patienten/Angehörigen), Hierarchien und Strukturprobleme der Krankenhäuser sowie die Verbesserung kommunikativer und organisatorischer Abläufe in Praxis und Ambulanz dargestellt. Gleichfalls widmet sich der Autor Fehleranalysen und Kommunikationsstrategien von Außenbeziehungen der Krankenanstalten, etwa mit einweisenden Ärzten, Selbsthilfegruppen und Medien. Checklisten nach einzelnen Kapiteln sollen als Hilfestellung für den Leser die Umsetzung in die Praxis ermöglichen. Ergänzend werden die Ergebnisse aus einer langfristigen Patientenbefragung und einer Erhebung unter den Mitarbeitern einer Krankenhausabteilung vorgestellt und Vorschläge zur Verbesserung der Kommunikation aufgezeigt.

Das Buch liefert eine Fülle von Informationen, die das Wesen und die Hintergründe der Kommunikationsprobleme zwischen den einzelnen Teilkomponenten des therapeutischen Gesundheitssystems durchleuchten. Unverkennbar dabei der berufliche Hintergrund des Autors, der nicht nur in den angeführten Beispielen, sondern auch in der Terminologie durchscheint. Die angeführten Beispiele stammen überwiegend aus dem Alltag der Abteilung Neurologie und Psychosomatik im LKH Villach (Österreich) und können nicht immer problemlos auf andere Krankenhäuser übertragen werden. Auch die Terminologie ist zumindest für den bundesdeutschen Leser in einigen Fällen gewöhnungsbedürftig und bestimmte Begriffe hätten einer klaren Definition bedurft.

So ist schon der Titel irreführend, da nicht das gesamte Gesundheitssystem im Zentrum der Betrachtungen steht, sondern zunächst die reale zwischenmenschliche Kommunikation in Teilbereichen des Gesundheitssystems, vorrangig im klinischen Bereich. Auch der Begriff der Kommunikation wird nach anfänglicher Verwendung im Sinne zwischenmenschlicher Kommunikation im weiteren Verlauf sehr viel breiter gefaßt und im Sinne sozialen Handelns und eines Betriebsmanagements verstanden. Dieser Eindruck wird zusätzlich durch die dargestellten Untersuchungsergebnisse verstärkt, die sich eher auf infrastrukturelle Aspekte beziehen denn auf Kommunikation im eigentlichen Sinne. Wer in diesem Buch in erster Linie Anleitungen zur Gesprächsführungmit Patienten oder Kollegen erwartet, wird enttäuscht.

Wenngleich die Rolle der Patienten als Kommunikationspartner immer wieder Berücksichtigung findet, richtet sich das Buch in erster Linie an die Vertreter der therapeutischen Berufe aus dem medizinischen und psychologischen Bereich. Die am Ende mancher Kapitel dargestellten Checklisten liefern gute Ansätze zur Sicherung der Kommunikationsqualität, doch eine klarere Strukturierung verbunden mit einer didaktischen Aufbereitung der Informationen, bspw. durch zusammenfassende Darstellungen am Ende der Kapitel oder einem Schlagwortregister am Ende des Buches, hätten sowohl der Lesbarkeit als auch der Verwertbarkeit für die Praxis genützt.

Das Buch ermöglicht einen umfassenden Einblick in die strukturellen und organisatorischen Rahmenbedingungen der Beziehungen zwischen Patient und den Vertretern des therapeutischen Versorgungssystems und stellt die kommunikationsrelevanten Problemfelder eindringlich dar, als Handbuch zur Lösung von Kommunikationsproblemen eignet es sich jedoch nicht. Während die Ansätze zur Sicherung und Steigerung der Kommunikationsqualität auf struktureller Ebene einer Kurzfassung modernen Betriebsmanagements gleichkommen, wird der Leser für Lösungsvorschläge im Bereich der direkten zwischenmenschlichen Kommunikation pauschal auf bestimmte Methoden verwiesen, auf die aber nicht näher eingegangen wird.

K. Riedmann (Berlin)

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 847–853 © Springer-Verlag 1999

I. Klare · C. Konstabel · D. Badstübner · G. Werner · W. Witte
Robert Koch-Institut, Berlin

Glycopeptid-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 1998

Zusammenfassung

Es wurden 92 Stämme Glycopeptid-resistenter Enterokokken (GRE) von 80 Patienten aus 31 Krankenhäusern in elf Bundesländern analysiert. GRE wurden vorrangig in den intensivmedizinischen Bereichen (allgemeine, chirurgische, internistische, pädiatrische, onkologische ITS-Stationen), aber auch in Nephrologie/Dialyse- oder Neurologie/Orthopädie-Abteilungen isoliert. Dabei war die Dominanz von VanA-*E. faecium*-Stämmen zu beobachten (n=81; 88,0%), weiterhin wurden Stämme von *E. faecalis* (VanA; n=4; 4,4%), *E. faecium* (VanB; n=1; 1,1%) sowie *E. gallinarum* (VanC1; n=6; 6,5%) gefunden. Die 81 VanA-Stämme von *E. faecium* zeigten folgende Resistenzquoten gegen weitere Antibiotika: Erythromycin, Ciprofloxacin (jeweils 93,8%), Ampicillin, Oxytetracyclin (je 88,9%), Rifampicin (79,0%), Trimethoprim/Sulfamerazin (61,7%), Chloramphenicol (18,9%), Fusidinsäure (12,3%), Quinupristin/Dalfopristin (7,4%); Gentamicin (46,9%) und Streptomycin (37,0%), auch kombiniert mit Ampicillinresistenz (9,9–35,8%). Bei einigen dieser VanA-Stämme war die Resistenz gegen Teicoplanin *in-vitro* nicht vollständig exprimiert. Gleiche Makrorestriktionsmuster von *E. faecium*-Ausbruchsstämmen (VanA-Typ) aus Krankenhäusern in verschiedenen Bundesländern deuteten auf eine intra- und interhospitale Verbreitung eines definierten GRE-Stammes. Analysen der Plasmid- und Plasmidrestriktionsmuster dieser Isolate zeigten jedoch deutliche Unterschiede. Dies bedeutet, daß *E. faecium*-Isolate mit gleichem Makrorestriktionsmuster nicht unbedingt identisch sein müssen.

Schlüsselwörter

Enterokokken · Glycopeptidresistenz · Ausbrüche · Genotypisierung

Enterokokken gehören zu den wichtigsten Erregern nosokomialer Infektionen und nehmen heute mit 12% des Auftretens nach *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* Rang 3 der durch Bakterien hervorgerufenen Krankenhausinfektionen ein. Dabei ist im allgemeinen ein Dominieren von *E. faecalis* (80 bis 90% der Isolierungen) gegenüber *E. faecium* (10 bis 20%) zu beobachten. Allerdings kann insbesondere in intensivmedizinischen Bereichen mit hohem Antibiotikaeinsatz dieses Verhältnis zugunsten von *E. faecium* verschoben sein, da diese Spezies über ein breiteres Spektrum an natürlichen und erworbenen Antibiotikaresistenzen verfügt. Seit etwa zehn Jahren erwecken Enterokokken mit Glycopeptidresistenz weltweit ein besonderes Interesse. Erstmals beschrieben wurden diese Bakterien 1988 zeitgleich in Frankreich und Großbritannien [1, 2]. Sie sind heute in den Kliniken (insbesondere auf intensivmedizinischen Stationen) in Abhängigkeit vom jeweiligen Antibiotika-Selektionsdruck mit unterschiedlicher Häufigkeit zu finden. So wurde beispielsweise in den Vereinigten Staaten im Zeitraum 1989 bis 1997 ein Anstieg des Anteils der GRE innerhalb der Enterokokken von 0,3% (1989) auf 7,9% (1993) und schließlich auf 15,3% (1997) in Normalstationen beobachtet; im intensivmedizinischen Bereich war dieser Anstieg im gleichen Zeitabschnitt noch rapider: 0,4% (1989), 13,6% (1993), 23,2% (1997); auf einigen Stationen bis 43 % [3, 4].

„Abhängig vom Antibiotika-Selektionsdruck sind Glycopeptid-resistente Enterokokken heute in Kliniken weltweit in unterschiedlicher Häufigkeit zu finden."

In Europa ist die Situation hinsichtlich des Auftretens von GRE noch vergleichsweise günstig, so liegt der Anteil Glycopeptid-resistenter Enterokokken meist unter 5%, oftmals weniger als 2% [5, 6]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß einerseits die Mehrzahl der Enterokokkeninfektionen durch *E. faecalis* verur-

Dr. Ingo Klare
Robert Koch-Institut, Postfach 65 02 80,
D-13303 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 847–853 © Springer-Verlag 1999

I. Klare · C. Konstabel · D. Badstübner ·
G. Werner · W. Witte

Glycopeptide-resistant enterococci in German hospitals in 1998

Summary

Ninety-two strains of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) from 80 patients of 31 hospitals in 11 federal states were analyzed. They were primarily isolated in intensive care units (general, surgical, internistic, pediatric, oncological ones), but also in nephrologic/dialysis or neurologic/orthopaedic wards. A dominance of VanA type *E. faecium* strains was observed (n=81; 88.0%). In addition, strains of *E. faecalis* (VanA; n=4; 4.4%), *E. faecium* (VanB; n=1; 1.1%), and *E. gallinarum* (VanC1, n=6; 6.5%) were found. The 81 VanA strains of *E. faecium* possessed the following resistances to other antibiotics: erythromycin, ciprofloxacin (both 93.8%), ampicillin, oxytetracycline (both 88.9%), rifampicin (79.0%), trimethoprim/sulfameracin (61.7%), chloramphenicol (18.9%), fusidic acid (12.3%), quinupristin/dalfopristin (7.4%); gentamicin (46.9%) and streptomycin (37.0%), also together with ampicillin resistance (9.9–35.8%). In some of these VanA type strains resistance to teicoplanin cannot be completely expressed *in-vitro*. Macrorestriction analysis of *E. faecium* outbreak isolates (VanA type) from hospitals in different federal states indicated an intra- and interhospital spread of a defined strain. However, heterogeneous plasmid and plasmid restriction patterns showed that these strains were not completely identical.

Key words

Enterococci · Glycopeptide resistance · Outbreaks · Genotyping

sacht wird (siehe oben), andererseits *E. faecium* das Hauptreservoir für die übertragbare(n) Glycopeptidresistenz(en) ist. Daneben existiert auch die Möglichkeit des Einschleppens von GRE in die Krankenhäuser von außerhalb. Dies kann entweder über kontaminierte Fleischprodukte oder über Patienten geschehen, die bereits GRE in ihrem Darm tragen (Rolle der Nahrungskette im Zusammmenhang mit der Avoparcinanwendung in der kommerziellen Tiermast [7–13]).

Material und Methoden

Bakterienstämme

Von den im Jahr 1998 an das Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode) eingesandten Enterokokkenisolaten (n=369) konnten insgesamt 92 GRE-Stämme in die Auswertungen einbezogen werden. Bei den übrigen Stämmen handelt es sich zum Großteil um Glycopeptid-sensible Isolate, die zu derzeit noch laufenden Untersuchungen bezüglich Kreuzinfektionen bei Krankenhauspatienten gehören. Die Auswahl der 92 GRE-Stämme erfolgte entsprechend des Vorliegens von jeweils unterschiedlichen Makrorestriktionsmustern (Vermeidung von Copy-Isolaten). Diese 92 Stämme wurden bei 80 Patienten aus 31 Krankenhäusern in elf Bundesländern (Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein) isoliert (Tabelle 1).

Die Identifizierung der Bakterien erfolgte entsprechend der Vorgehensweise von Devriese et al. [14]. Die Resistenzbestimmung wurde durch Ermittlung minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) in Isosensitest-Bouillon mittels Mikrobouillonverdünnungstest durchgeführt [15]. Es wurden folgende Antibiotika geprüft und entsprechend der nachfolgenden MHK-Grenzen (µg/ml) für sensibel (s) bzw. resistent (r) ausgewertet: Benzylpenicillin (s≤0,125; r≥2); Ampicillin und Sulbactam-geschütztes Ampicillin (s≤2; r≥16; Sulbactam in konstanter Konzentration von 8 µg/ml getestet); Gentamicin (s≤1; r≥8; Hochresistenz ≥1024); Streptomycin (s≤8; r≥32; Hochresistenz ≥2048); Erythromycin, Clindamycin, Oxytetracyclin (jeweils s≤1; r≥8); Chloramphenicol (s≤8; r≥16); Vancomycin, Teicoplanin (jeweils s≤4; r≥16), Ciprofloxacin (s≤0,25; r≥2); Trimethoprim/Sulfamerazin (s≤4; r≥32); Rifampicin (s≤0,5; r≥1); Fusidinsäure (s≤2; r≥4); Quinupristin/Dalfopristin (s≤1; r≥4).

Nachweis der *van*-Glycopeptidresistenzgene und der *sat*-Streptogramin-resistenzgene von Enterokokken mittels PCR

Die Gene *vanA* bzw. *vanB* wurden mittels PCR entsprechend einer früheren Vorschrift [16], die *vanC1*- und *vanC2*-Gene nach der Methode von Klare et al. [17] detektiert. Dabei wurde anstelle des bei [17] angegebenen reverse-Primers für *vanC2* der folgende Primer verwendet: 5' CGA GCA AGA CCT TAA AG 3'. Die Gene für die bei Enterokokken

Tabelle 1
Analyse der auswertbaren GRE-Stämme im Jahre 1998 (RKI Wernigerode)

Einrichtungen (Bundesländer)	GRE-Stämme (Patienten)	*E. faecium* VanA I	B	?	*E. faecium* VanB I	B	?	*E. faecalis* VanA I	B	?	*E. faecalis* VanB I	B	?	*E. gallinarum* $VanC_1$ I	B	?
31 (11)	92 (80)	42	15	24	1	–	–	3	1	–	–	–	–	2	4	–
		81 (88,0%)			1 (1,1%)			4 (4,4%)			– –			6 (6,5%)		

I: Infektionen, B: Besiedlungen, ?: unklare Angaben

beschriebenen Streptogramin-Acetyltransferasen *satA* bzw. *satG* wurden durch PCR entsprechend [18, 19] nachgewiesen.

Genotypisierung der Enterokokkenisolate

Die genotypische Charakterisierung (DNA-Fingerprinting) der Enterokokkenstämme wurde mittels Makrorestriktionsanalyse (*Sma*I-Fragmentmuster; in speziellen Fragestellungen auch zusätzlich *Apa*I-Fragmentmuster) entsprechend der bereits früher beschriebenen Methodik von Klare et al. [10, 21] und Claus et al. [20] durchgeführt. Bakterielle Isolate mit ≤3 DNA-Banden Unterschied im Makrorestriktionsmuster sind entsprechend Tenover et al. [22] als identisch bzw. sehr nahe verwandt zu bewerten.

Isolierung und Charakterisierung der Plasmide

Die Plasmidisolierung erfolgte nach Woodford et al. [23] und modifiziert nach Werner et al. [24]. Die nichtgespaltenen und *Eco*RI-gespaltenen Plasmide wurden in 0,8%igen Agarose-Gelen elektrophoretisch aufgetrennt und anschließend auf eine positiv geladene Nylonmembran (Boehringer, Mannheim) geblottet. Eine Digoxigenin-markierte Sonde des *vanA*-Gens von *E. faecium* BM4147 (Referenzstamm für *vanA*) wurde mittels PCR entsprechend Werner et al. [25] hergestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Spezies, Glycopeptid-Resistenztypen und klinische Herkunft der Enterokokken

Von den ausgewerteten 92 GRE-Stämmen war die überwiegende Mehrheit der Isolate der Spezies *E. faecium* (*n*=82; 89,1%) zuzuordnen, *E. faecalis* war mit vier Stämmen (4,4%), *E. gallinarum* mit sechs Stämmen (6,5%) vertreten. In den meisten Fällen bestätigte die Speziesdiagnostik in unserem Labor die Ergebnisse der Einsender. Schwierigkeiten gab es bei wenigen *E. faecium*-Isolaten, die uns fälschlicherweise als „Vancomycin/Teicoplanin-hochresistente *E. gallinarum*- bzw. *E. casseliflavus*-Stämmen" eingesandt wurden. Ursache dieser Fehlbestimmungen sind offensichtlich das Nichtvorhandensein der wichtigen Tests auf Beweglichkeit und gelbes Pigment in einigen kommerziellen Identifizierungskits. Von sehr seltenen Ausnahmen einmal abgesehen, sind die Spezies der sog. *E. gallinarum*-Gruppe (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*) beweglich, und die zwei letztgenannten Arten verfügen zusätzlich über ein gelbes Pigment. Dieses gelbe Pigment ist zwar auch bei *E. mundtii* zu finden, jedoch ist diese Spezies unbeweglich. *E. faecium* ist unbeweglich und besitzt kein Pigment. Ähnliche Schwierigkeiten bei der korrekten Speziesbestimmung traten auch in einer von unserer Arbeitsgruppe geleiteten Ringstudie zur Identifizie-rung und Glycopeptidresistenzbestimmung von Enterokokken durch klinisch-mikrobiologische Laboratorien in Deutschland und Österreich auf [26].

Bezogen auf die Glycopeptidresistenztypen dominierte der VanA-Typ von *E. faecium* (81 von 92 Enterokokken-Stämmen; 88,0%), nur ein Stamm dieser Spezies (1,1%) zeichnete sich durch den VanB-Typ aus. Die genannten vier *E. faecalis*-Stämme gehörten zum VanA-Typ, und die sechs *E. gallinarum*-Stämme waren der natürlichen Glycopeptidresistenz des VanC1-Typs zuzuordnen (Tabelle 1). In dieser Tabelle mit enthalten ist die Einteilung der Isolate als Infektionserreger („I"), Besiedlungskeim („B") bzw. Isolate mit unklarer Klassifizierung („?"). Da wir in erster Linie an GRE aus Infektionen interessiert sind, liegt in dieser Tabelle ein etwa gleiches Verhältnis der Stämme aus Infektionen (*n*=48) gegenüber jenen als Besiedler+GRE mit unklarer Einteilung (*n*=44) vor. In der täglichen klinisch-mikrobiologischen Praxis ist jedoch eher ein Überwiegen von GRE-Isolaten als Besiedlungskeime festzustellen. Die von uns ebenfalls untersuchten Stämme aus Besiedlungen gelangten bezüglich der Abklärung möglicher Infektionsketten zur Einsendung.

Tabelle 2
Aufschlüsselung der 42 VanA-Typ *E. faecium*-Stämme aus Infektionen auf die klinischen Bereiche (RKI Wernigerode, 1998)

Bereich	*n* Stämme	
Intensivstation (allg.)	6	29
Internistische Intensivstation (inkl. Transplantationseinheiten)	7	
Chirurgische Intensivstation	13	
Onkologische Intensivstation	2	
Pädiatrie (Intensivstation)	1	
Nephrologie/Dialyse (einschl. Kinder-Dialyse)	4	
Gynäkologie	1	
Neurologie/Orthopädie	2	
keine Angaben	5	
ambulant (Harnwegsinfektion)	1	
Summe	**42**	

„Die für Infektionen verantwortlichen Glycopeptid-resistenten Enterokokkenisolate finden sich vor allem bei Patienten aus intensivmedizinischen Bereichen und der Nephrologie/Dialyse."

Bei den in Tabelle 1 aufgeführten, durch *E. faecium*-Stämme des VanA-Typs bedingten Infektionen (*n*=42) waren Wundinfektionen einschließlich Abszesse (*n*=20), Harnwegsinfektionen (*n*=11), Septikämien (*n*=8) und Peritonitiden (*n*=3) von den Einsendern angegeben worden. Tabelle 2 zeigt die Unterteilung

Tabelle 3
***In-vitro*-Antibiotika-Resistenzraten bei 81 VanA-Typ *E. faecium*-Stämmen (RKI Wernigerode, 1998)**

Antibiotikum bzw. Antibiotika-Gruppe	Resistenzraten *n*	(%)
VAN	80	(98,8)
TPL	69	(85,2)
AMP	72	(88,9)
GEN	38	(46,9)
STR	30	(37,0)
AMP+GEN	29	(35,8)
AMP+STR	17	(21,0)
AMP+GEN+STR	9	(9,9)
GEN+STR	–	–
ERY	76	(93,8)
RAM	64	(79,0)
Q/D	6	(7,4)
OTE	72	(88,9)
CMP	15	(18,9)
CIP	76	(93,8)
SXT	50	(61,7)
FUS	10	(12,3)

VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; AMP, Ampicillin; GEN, Gentamicin; STR, Streptomycin; ERY, Erythromycin; RAM, Rifampicin; Q/D, Quinupristin/Dalfopristin; OTE, Oxytetracyclin; CMP, Chloramphenicol; CIP, Ciprofloxacin; SXT, Trimethoprim/Sulfameracin; FUS, Fusidinsäure

dieser 42 *E. faecium*-Stämme hinsichtlich ihrer klinischen Herkunft. Wie daraus zu erkennen ist, waren es vor allem Patienten aus den intensivmedizinischen Bereichen und der Nephrologie/Dialyse, bei denen diese GRE-Stämme gefunden wurden. Dies entspricht auch den allgemeinen Erfahrungen: mit einem besonderen Risiko für GRE-Infektionen sind (immunsupprimierte) Patienten in onkologischen, hämatologischen, nephrologischen, chirurgischen und Transplantationseinheiten (Intensivstationen) behaftet [27, 28]. Ein *E. faecium*-Stamm (VanA) wurde im ambulanten Bereich bei einem Patienten mit Harnwegsinfektion isoliert.

Antibiotikaresistenzen

In Tabelle 3 ist die *In-vitro*-Resistenzsituation der insgesamt 81 VanA-Typ *E. faecium*-Isolate dargestellt. 88,9% der untersuchten VanA-Isolate von *E. faecium* erwiesen sich als Ampicillin-resistent. Damit würde dann auch die ansonsten bewährte Kombinationstherapie aus Ampicillin und einem Aminoglycosid (Gentamicin, Streptomycin) versagen. Schon bei Vorliegen von Resistenz gegen einen dieser Kombinationspartner kommt es zum Scheitern des Wirkungssynergismus beider Antibiotika. Daneben verfügte ein beträchtlicher Anteil der *E. faecium*-Stämme über Hochresistenz gegen die zuvor genannten Aminoglycoside (Gentamicin: 46,9%; Streptomycin: 37,0%). Außerdem waren diese Hochresistenzen gekoppelt mit Ampicillin-Resistenz bei 9,9 bis 35,8% der Stämme (Tabelle 3). Jeweils 93,8% der VanA-*E. faecium*-Stämme waren resistent gegen Erythromycin bzw. Ciprofloxacin, sehr hohe Resistenzquoten lagen auch gegen Rifampicin (79,0%), Oxytetracyclin (88,9%) und Trimethoprim/Sulfamerazin (61,7%) vor. Bei der Endokarditis kommt es mit der letztgenannten Antibiotika-Kombination jedoch zum Therapie-Versagen [29]. Nur 15 von 81 Stämmen (18,9%) zeigten Resistenz gegen Chloramphenicol (Tabelle 3), allerdings wirkt dieses Antibiotikum nur bakteriostatisch. Dennoch gibt es Berichte über teilweise erfolgreiche Behandlung von Infektionen durch *vanA*-positive *E. faecium*-Stämme mit diesem Antibiotikum [29, 30]. In anderen Fällen wurde von einem Versagen der Chloramphenicol-Therapie bei Bakteriämie-Patienten berichtet [30–32].

Expression der Glycopeptidresistenz

69 der 81 VanA-*E. faecium*-Stämme (85,2%) zeigten mit ≥16 µg/ml MHK-Werte für Teicoplanin im resistenten Bereich (Tabelle 3). Die restlichen zwölf Stämme besaßen intermediäre Resistenzen (MHK: 8 µg/ml, *n*=9), aber drei Stämme waren mit MHK-Werten von 4 µg/ml Teicoplanin-"sensibel". Diese MHK-Werte der Enterokokken mit intermediärer bzw. an der Grenze zwischen sensibler und intermediärer Empfindlichkeitskategorie sprechen für eine unterschiedlich starke Expression der Glycopeptidresistenz. Enterokokken ohne *vanA*-Resistenzgencluster zeigen Teicoplanin-MHK-Werte von 0,125–1 µg/ml. Bei den drei Stämmen mit MHK-Werten von 4 µg/ml („sensibel") war die Teicoplanin-Resistenz nur bei einem Teil der Population (ca. 10^{-5}) exprimiert (bisher unveröffentlichte Daten). Ob dies Bedeutung für die Therapie hätte, läßt sich nur schwer beurteilen. Kommen an Infektionsorten, die für Glycopeptide schwer erreichbar sind, hohe Keimkonzentration des betreffenden Enterokokkenstammes (und somit auch genügend resistente Zellen) vor, könnte dies zum Versagen der Glycopeptidtherapie führen.

Resistenz gegen Quinupristin/Dalfopristin

Die Antibiotikakombination Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) wirkt gut auf *E. faecium* und verwandte Arten (jeweils einschließlich GRE-Stämme) und erweitert damit das Therapiespektrum gegen multiresistente Isolate; *E. faecalis* besitzt eine natürliche Resistenz [33–35]. Bereits vor der klinischen Zulassung von Q/D waren 7,4% der hier

untersuchten *E. faecium*-Stämme des VanA-Typs resistent gegen diese Streptogramin-Kombination. Die molekulare Ursache liegt in einer Inaktivierung der A-Komponente (bei Q/D: Dalfopristin) durch Acetylierung, was zu einem Verlust der synergistischen Wirkung beider Komponenten führt. Die erworbenen Acetyltranferase-Gene *satA* bzw. *satG* wurden bei den in Tabelle 3 aufgeführten Q/D-resistenten Stämmen mittels PCR nachgewiesen [18, 19]. Q/D-resistente *E. faecium*-Isolate konnten auch aus Gülleproben kommerzieller Tiermastbetriebe isoliert werden, in denen die Streptogramin-Kombination Virginiamycin (aus den Komponenten S und M bestehend) als „Leistungsförderer" eingesetzt wurde. Q/D und Viginiamycin S/M sind strukturell sehr eng verwandt und selektieren Kreuzresistenz [18, 19, 36]. Des weiteren wurden Q/D-resistente *E. faecium*-Isolate in Fleischproben von Mastgeflügel, in Stuhlproben nicht hospitalisierter Personen sowie in städtischen Abwässern gefunden ([19] und unveröffentlichte Daten). Dies ist ein Hinweis darauf, daß außerhalb der Krankenhäuser bereits vor einer klinischen Zulassung von Q/D ein großes Reservoir an Streptogramin-resistenten *E. faecium* existiert.

„Die Resistenz gegen das als Reservemittel Quinupristin/ Dalfopristin zur Behandlung von Enterokokkeninfektionen wird durch den Einsatz verwandter Substanzen als Leistungsförderer in der Tiermast begünstigt."

Ein Zusammenhang zwischen dem nutritiven Antibiotikaeinsatz in der kommerziellen Tiermast und der Selektion Antibiotika-resistenter Krankheitserreger sowie der anschließenden Verbreitung dieser Isolate (oder ihrer Resistenzgene) über die Nahrungskette auf den Menschen wurde bereits am Beispiel der Streptothricinresistenz (Nourseothricin) bei gramnegativen Bakterien [37, 38] bzw. der Glycopeptidresistenz (Avoparcin) von Enterokokken gezeigt [7–13].

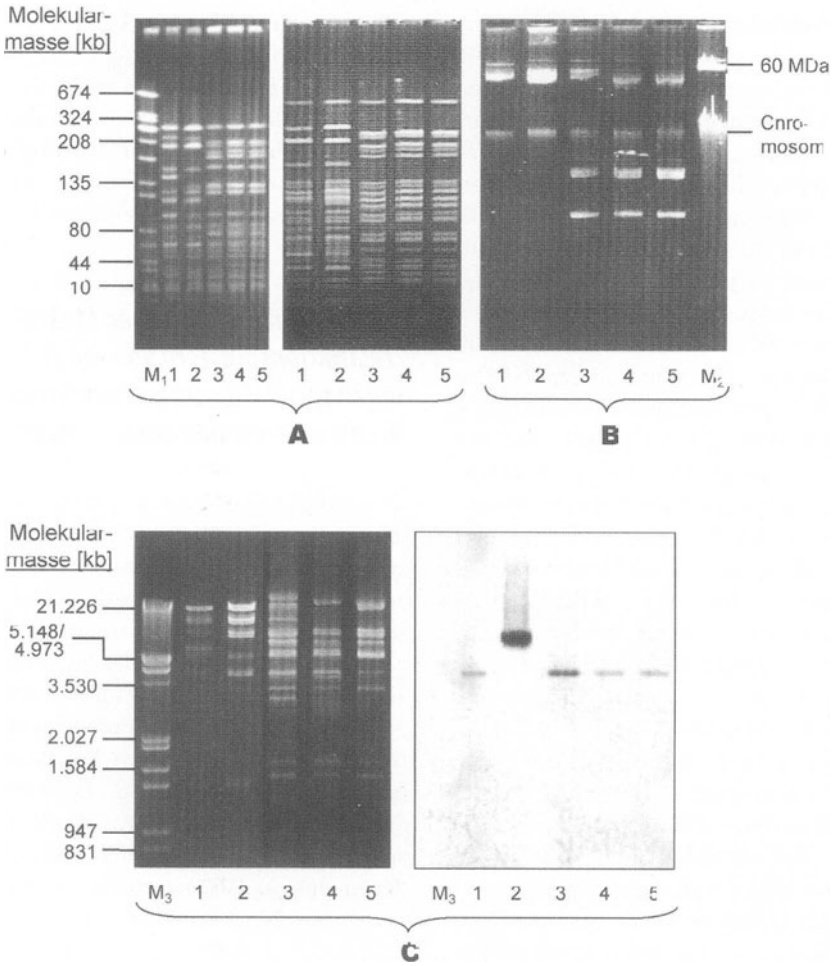


Abb. 1 ▲**Nachweis unterschiedlicher *vanA*-Plasmide von *E. faecium*-Isolaten mit gleichen *SmaI*-Makrorestriktionsmustern (VanA-Typ-GRE aus Ausbrüchen von Infektionen in verschiedenen deutschen Krankenhäusern)**
A **Makroestriktionsmuster nach Spaltung der genomischen DNA mittels *SmaI* (links) bzw. *ApaI* (rechts)**
B **Plasmidmuster**
C ***Eco*RI-Restriktionsmuster der Plasmide (links) und anschließende Southern-blot-Hybridisierung mittels einer Digoxigenin-markierten Sonde des *vanA*-Gens (rechts) aus *E.faecium* BM 4147 (Referenzstamm)**

lfd. Nr.	Stamm	Herkunft: Krankenhäuser in
1	UW 400	Bayer
2	UW 805	
3	UW 901	Hessen
4	UW 931	Niedersachsen
5	UW 1505	Nordrhein-Westfalen
M_1	Molekularmassenstandard (*S. aureus* NCTC 8325)	
M_2	Molekularmassenstandard (*E. coli* R222)	
M_3	Molekularmassenstandard III (Boehringer Mannheim)	

Ausbrüche von GRE-Infektionen

Neben dem sporadischen Auftreten von GRE-Stämmen ist das vermehrte Vorkommen von Isolaten von besonderem Interesse, die in einem epidemiologischen Zusammenhang stehen (Ausbrüche von GRE-Infektionen und -Besiedlungen). Im Jahr 1998 wurden uns *E. faecium*-Isolate (VanA-Typ) aus einem Ausbruch in einem Krankenhaus in Nordrhein-Westfalen zugesandt. Diese GRE-Isolate stammten von Patienten aus dem Bereich der Inneren Medizin bzw. Chirurgie [39]. Im gleichen Jahr sind auch im Berliner Raum bei Patienten verschiedener Stationen mehrerer Krankenhäuser Besiedlungen bzw. Infektionen durch einen definierten VanA-Typ *E. faecium*-Stamm beobachtet worden. Ausgangspunkt war hier offenbar ein Transplantationszentrum, von dem aus die Patienten nach ihrer Rückverlegung in die Heimatkrankenhäuser den entsprechenden GRE-Stamm transferierten (unveröffentlichte Daten).

Bei zurückliegenden Ausbrüchen von Infektionen und Besiedlungen durch *E. faecium*-Isolate des VanA-Typs in deutschen Krankenhäusern (zwei Kliniken in Bayern, je eine in Hessen und Niedersachsen) wurden GRE zuerst in Nephrologie/Dialyse-Stationen isoliert. Nachfolgend kam es zum Nachweis dieser multiresistenten Erreger bei Patienten in den oben genannten intensivmedizinischen und anderen Klinikbereichen [40–42]. Die mittels Makrorestriktionsanalyse durchgeführte Genotypisierung der VanA-*E. faecium*-Stämme (jeweils ein repräsentatives Isolat aus allen oben genannten Ausbrüchen [39–42]) zeigte, abgesehen von den Stämmen aus Bayern, das Vorliegen identischer Genotyp-Muster. Dies war sowohl bei Verwendung der Restriktionsendonuklease *Sma*I, als auch bei Einsatz des *Apa*I-Enzyms (s. Abb. 1, Teil A) der Fall und deutete somit auf eine intra- und interhospitale Verbreitung des gleichen GRE-Stammes.

Die ergänzenden molekularen Untersuchungen (Plasmidmuster und Restriktionsmuster der Plasmide) zeigten, daß die Plasmide in Isolaten mit gleichem Makrorestriktionsmuster ebenfalls homogen erschienen (Abb. 1, A und B). Jedoch wiesen die Fragmentmuster der *Eco*RI-geschnittenen Plasmide deutliche Unterschiede auf (Abb. 1, C, linker Teil). Southern-blot-Hybridisierungen lokalisierten das *vanA*-Gen in allen Isolaten auf Plasmidfragmenten (Abb. 1 C, rechter Teil).

„GRE-Isolate mit gleichen Makrorestriktionsmustern können sich durch den Besitz unterschiedlicher Resistenzplasmide auszeichnen."

GRE-Isolate mit gleichen Makrorestriktionsmustern müssen somit nicht zwangsläufig identisch sein, sondern können sich durch den Besitz unterschiedlicher Resistenzplasmide auszeichnen. Die Ergebnisse der Plasmidanalysen weisen ferner darauf hin, daß eine überregionale Ausbreitung von offensichtlich speziell an das Krankenhausmilieu adaptierten *E. faecium*-Stämmen in den einzelnen Krankenhäusern bereits *vor* Aufnahme der verschiedenen, das *vanA*-Gencluster tragenden Plasmide erfolgt sein kann.

Literatur

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P (1988) **Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*.** N Engl J Med 319: 157–161
2. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC (1988) **Vancomycin-resistant enterococci.** Lancet I: 57–58
3. Centers for Disease Control and Prevention (1993) **Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States, 1989–1993.** Morbid Mortal Wkl Rep 42: 597–599
4. Martone WJ (1998) **Spread of vancomycin-resistant enterococci: Why did it happen in the United States?** Infect Control Hosp Epidemiol 19: 539–545
5. Kresken M, Hafner D (1988) **Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa.** Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahre 1995. Chemotherapiejournal 5: 225–230
6. Wallrauch C, Elsner E, Milatovic D, Cremer J, Braveny I (1997) **Antibiotikaresistenz der Enterokokken in Deutschland.** Med Klinik 92: 464–468
7. Aarestrup FM (1995) **Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from ecological and conventional poultry farms.** Microb Drug Resist 1: 255–257
8. Aarestrup FM, Ahrens P, Madsen M, Pallesen LV, Poulsen RL, Westh H (1996) **Glycopeptide susceptibility among Danish *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the *vanA* cluster.** Antimicrob Agents Chemother 40: 1938–1940
9. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W (1995a) ***vanA*-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry.** FEMS Microbiol Lett 125: 165–172
10. Klare I, Heier H, Claus H, Böhme G, Marin S, Seltmann G, Hakenbeck R, Atanassova V, Witte W. (1995) ***Enterococcus faecium* strains with *vanA*-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and faecal samples of humans in the community.** Microb Drug Resist 1: 265–272
11. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W (1999) **Decreased incidence of vanA type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples in humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry.** Microb Drug Resist 5: 45–52
12. Witte W, Klare I (1995) **Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outside the hospitals: a commentary.** Microb Drug Resist 1: 259–263
13. Bager F, Aarestrup FM, Madsen M, Wegener HC (1999) **Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin.** Microb Drug Resist 5: 53–56
14. Devriese LA, Pot B, Collins MD (1993) **Phenotypic identification of the genus *Enterococcus* and differentiation of distinct enterococcal species and species groups.** J Appl Bacteriol 75: 399–408
15. Deutsches Institut für Normung eV (1992) **Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern (außer Mykobakterien) gegen Chemotherapeutika: Mikrodilution**. In: DIN Deutsches Institut für Normung (Hrsg), DIN Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie – Normen und weitere Unterlagen. DIN 58940, Teil 8. Beuth, Berlin, S 381–884
16. Klare I, Konstabel C, Bastrop R (1997) **Simple and rapid extraction of enterococcal DNA suitable for PCR of vancomycin resistance genes by use of the ion exchanger Chelex 100 Resin.** In: Methodische Entwicklungen in der mikrobiologischen Nukleinsäure-Diagnostik, 3./4. Posterworkshop, Dez. 1995/Dez. 1996, Berlin. Hyg Med (Abstract-Band), pp 33–34

17. Sahm DF, Free L, Handwerger S (1995) **Inducible and constitutive expression of *vanC1*-encoded resistance to vancomycin in *Enterococcus gallinarum*.** Antimicrob Agents Chemother 39: 1480–1484
18. Werner G, Klare I, Witte W (1998) **Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* and the use of additives in animal husbandry.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17: 401–402
19. Werner G, Witte W (1999) **Characterization of a new enterococcal gene, *satG*, encoding a putative acetyltransferase conferring resistance to streptogramin A compounds.** Antimicrob Agents Chemother 43: 1813–1814
20. Claus H, Cuny C, Pasemann B, Witte W (1996) **A database system for fragment patterns of genomic DNA of *Staphylococcus aureus*.** Zentralbl Bakteriol 287: 105–116
21. Klare I, Heier H, Claus H, Witte W (1993) **Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides.** FEMS Microbiol Lett 106: 23–30 and Addendum FEMS Microbiol Lett 107: 347
22. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B (1995) **Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for strain typing.** J Clin Microbiol 33: 2233–2239
23. Woodford N, Morrison D, Cookson B, George RC (1993) **Comparison of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from different countries.** Antimicrob Agents Chemother 37: 681–684
24. Werner G, Klare I, Witte W (1999) **Large conjugative *vanA* plasmids in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.** J Clin Microbiol 37: 2383–2384
25. Werner G, Klare I, Witte W (1997) **Arrangement of the *vanA* gene cluster in enterococci of different ecological origin.** FEMS Microbiol Lett 155: 55–61
26. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Witte W (1999) **Identification of enterococci and determination of their glycopeptide resistance in German and Austrian clinical-microbiological laboratories.** Clin Microbiol Infect 5 (in Druck)
27. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC (1995) **Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance.** Morbid Mortal Weekly Rep 4: RR-12
28. Witte W, Heuck D, Klare I, Kniehl E (1996) **Stellungnahme zu „Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance“,** erarbeitet durch Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Morbidity and Mortality Weekly Report, September 22, 1995, Vol. 4: RR-12. Mikrobiologe 6: 134–136
29. Grayson ML, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Yao JDC, deAngelis DV, Walton L, Wolley JL, Moellering RC (1990) **Failure of trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in experimental enterococcal endocarditis.** Antimicrob Agents Chemother 34: 1792–1794
30. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster MG (1995) **Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections.** Clin Infect Dis 20: 1137–1144
31. Ricaurte JC, Turett GS, Kislak JW (1999) **Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia.** In: 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Germany, March 21–24, 1999 (Abstracts). Clin Microbiol Infect 5 [Suppl 3] p 74 (Abstract P146)
32. Lukashok SA, Casadevall A (1995) **Persistent vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia.** In: Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco LA, 1995. American Society for Microbiology, Washington DC, p 270 (Abstract J74)
33. Bryson HM, Spencer CM (1996) **Quinupristin-dalfopristin.** Drugs 52: 406–415
34. Hill RLR, Smith CT, Seyed-Akhavani M, Casewell MW (1997) **Bactericidal and inhibitory activity of quinupristin/dalfopristin against vancomycin- and gentamicin-resistant *Enterococcus faecium*.** J Antimicrob Chemother 39 [Suppl A]: 23–28
35. Low DE (1995) **Quinupristin/dalfopristin: spectrum of activity, pharmacokinetics, and initial clinical experience.** Microb Drug Resist 1: 223–234
36. Thal LA, Zervos MJ (1999) **Occurrence and epidemiology of resistance to virginiamycin and streptogramins.** J Antimicrob Chemother 43: 171–176
37. Hummel R, Tschäpe H, Witte W (1986) **Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry.** J Basic Microbiol 26: 461–466
38. Tschape H (1994) **The spread of plasmids as a function of bacterial adaptibility.** FEMS Microbiol Lett 15: 23–32
39. Reinert RR, Conrads G, Schlaeger JJ, Werner G, Witte W, Lutticken R, Klare I (1999) **Survey of antibiotic resistance among enterococci in North-Rhine Westphalia, Germany.** J Clin Microbiol 37: 1638–1641
40. Klare I, Witte W, Reinhardt A, Just HM, Eßinger U, Höffler D (1996) **Ausbrüche von Infektionen mit *vanA*-positiven high-level glycopeptidresistenten *Enterococcus faecium* (VRE) in Deutschland.** In: 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie eV, Bonn, 8.–11. Oktober 1996 (Abstract-Band): p 117 (Abstract P154)
41. Klare I, Witte W (1997) **Glycopeptidresistente Enterokokken: zur Situation in Deutschland.** Hyg Mikrobiol 2: 31–38
42. Klare I, Witte W (1997) **Glycopeptidresistente Enterokokken: Auftreten, Verbreitung, Resistenzübertragung, Bedeutung.** Wien Klin Wochenschr 109: 293–300

Neue Bücher

In den vergangenen Wochen erreichten uns die unten aufgeführten Neuankündigungen. Ausgewählte Titel werden in nächster Zeit besprochen.

F. Hofmann
Infektiologie
Landsberg: ecomed, 1999. Ca. 2.500 S., Loseblattwerk in 3 Leinenordnern, (ISBN 3-609-71540-5), DM 248,–

H. Lode, W. Siegenthaler
Neue Erkenntnisse in der Infektiologie
Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 226 S., 35 Abb., 19 Tab., (ISBN 3-13-105181-7/694), kart., DM 99,–

H.-J. Tietz, W. Sterry
Antimykotika von A-Z
Berlin, Wien, Melbourne: Blackwell, 1999. 112 S., (ISBN 3-89412-367-2), brosch., DM 38,–

J. Woolliscroft
Diagnose- und Therapielexikon für den Hausarzt
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 500 S., 119 Abb., (ISBN 3-540-64474-1), brosch., DM 79,–

E. Hoffmann, G. Steinbeck
Interventionelle kardiale Elektrophysiologie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999. 328 S., 120 Abb., (ISBN 3-540-65684-7), geb., DM 198,–

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 854–858 © Springer-Verlag 1999

A. Schleusener
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln

Zusammenfassung

Nach der Kosmetik-Richtlinie (76/768/EWG) sind kosmetische Mittel dazu bestimmt, äußerlich mit den verschiedenen Teilen des menschlichen Körpers in Berührung zu kommen, zu dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu schützen oder in gutem Zustand zu halten. Diese Definition erlaubt es, pharmakologisch wirksame Substanzen einzusetzen, die lästige Hauterscheinungen wie androgenetische Allopezie, Akne, Hirsutismus, Zellulite und die Enstehung von Falten verhindern oder bessern können. Anders als bei Medikamenten, wo toxikologische Daten und der Beweis der klinischen Wirksamkeit von einer Behörde begutachtet werden, ist nichts dergleichen für kosmetische Mittel verpflichtend. Während aus der klinischen Erfahrung für bekannte Arzneistoffe ein Dosisbereich ableitbar sein kann, in dem diese Substanzen auch in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden können, trifft dieses nicht für neue chemische Substanzen oder Pflanzenextrakte zu, die, aus welchen Gründen auch immer, nicht die Marktzulassung bekommen haben.
Um die Chancen für Produktinnovationen auf dem Gebiet der Körperpflegemittel zu erhalten und den Verbraucherschutz zu stärken, wird die Aufnahme einer Positivliste für pharmakologisch wirksame Substanzen in die Richtlinie 76/68/EWG vorgeschlagen, wie es sie bereits für Konservierungsstoffe, Farben und UV-Filter gibt.

Schlüsselwörter

Kosmetische Mittel · Pharmakologisch wirksame Substanzen

Kosmetische Mittel sind Produkte, die erfahrungsgemäß in der Bevölkerung emotional ambivalent besetzt sind. Zum einen werden sie als Ausdruck dekadenter Effluenz empfunden, auf der anderen Seite erwartet man, daß staatliche Stellen die Sicherheit und Wirkung genauso garantieren wie das bei den Arzneimitteln der Fall ist. Offenbar ist auch die Bezeichnung für diese breite Produktpalette unglücklich gewählt. Unter kosmetischen Mitteln werden vorwiegend Lippenstifte, Maskara und andere farbgebende oder kaschierende Produkte verstanden, nicht aber Zahnpasten, Sonnenschutzpräparate, Seifen und Produkte zur Babypflege, also Körperpflegeprodukte. Wieder andere sehen in kosmetischen Mitteln auch Präparate gegen Haarausfall, Akne und Sommersprossen oder entspannende Badezusätze.

Definition kosmetischer Mittel

In Deutschland werden die Kosmetika vom Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) und seiner Kosmetik-Verordnung geregelt. Diese ist die Umsetzung der Kosmetik-Richtlinie der EU (76/768/EWG) in nationales Recht. Im Artikel 1 werden dort kosmetische Mittel folgendermaßen definiert:

„(1) Kosmetische Mittel sind Stoffe oder Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, äußerlich mit den verschiedenen Teilen des menschlichen Körpers (Haut, Behaarungssystem, Nägel, Lippen und intime Regionen) oder mit den Zähnen und den Schleimhäuten der Mundhöhle in Berührung zu kommen, und zwar zu dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern und/oder den Körpergeruch zu beeinflussen und/oder um sie zu schützen oder in gutem Zustand zu halten."

Ein kosmetisches Mittel darf also auch zu anderen Zwecken eingesetzt werden, solange der kosmetische überwiegt. Häufig erhofft sich der Verbraucher auch mehr als reine Pflege, und die Hersteller sind in der Lage, dieses unter Einsatz pharmakologisch wirksamer Substanzen anzubieten.

Dr. A. Schleusener
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Thielallee 88–92, D-14195 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 854–858 © Springer-Verlag 1999

A. Schleusener

Pharmacologically active substances in Cosmetic products

Summary

According to the Cosmetics Directive (Directive 76/768/EEC) a cosmetic product is defined as a preparation to be applied to the external parts of the human body with the „exclusive or main" purpose to clean, protect or keep them in good condition. This definition gives room for pharmacologically active substances to be added to cure/prevent unpleasant conditions like male pattern baldness, acne, hirsutism, cellulite and the development of wrinkels. Unlike drugs, where toxicological data and the proof of their clinical effectiveness have to be examined by a governmental agency, none of this is mandatory for products sold under cosmetic law. Whereas clinical experience with known drugs may suggest a dose range of safe use in cosmetics, this does not apply to new chemicals or herbal extracts which for whatever reason did not reach the level of marketing authorization.
In order to maintain the possibilities for innovations in the field of skin care together with better consumer safety it is suggested to implement a positive list for pharmaceutically active substances within the directive 76/768/EEC as it already exists for preservatives, colours and UV-filters.

Key words

Pharmacologically active substances · Cosmetic products

Kosmetische Mittel mit besonderer Wirkung

Es gibt eine Reihe störender Erscheinungen an der Haut ohne Krankheitswert. Diese sind die Domäne für kosmetische Mittel mit besonderer Wirkung. Jugendliche leiden unter der Pubertätsakne, junge Männer unter frühem Haarausfall, wenn sie eine entsprechende genetische Disposition haben, Frauen können durch Terminalbehaarung im Gesicht belästigt werden und ältere Menschen möchten die Faltenbildung aufhalten. Die Zielorgane für eine kosmetische oder „therapeutische" Wirkung, die Haarwurzeln, Talgdrüsen oder das Bindegewebe, liegen in den tieferen Hautschichten. Substanzen, die dort angreifen, müssen die Hornschicht und die Epidermis in wirksamen Mengen überwinden, können in den Kreislauf gelangen und sind bioverfügbar. Anders als oral aufgenommene Substanzen verteilen sie sich erst über den ganzen Körper, bevor sie die Leber erreichen, verstoffwechselt und ausgeschieden werden können.

Ein Arzneimittel wird in einem aufwendigen Verfahren aktiv zugelassen. Potentielle Nebenwirkungen dürfen nur in einem vertretbaren Maße der gewünschten Wirkung gegenüberstehen. Kosmetische Mittel werden hingegen nicht zugelassen. Die gesundheitliche Unbedenklichkeit und die angepriesene Wirkung des Fertigproduktes liegt allein in der Verantwortung des Herstellers. Ein kosmetisches Mittel herzustellen und auf den Markt zu bringen ist sehr viel billiger als ein Arzneimittel einzuführen und zu vermarkten. Daher ist es reizvoll, ein Mittel mit einer günstigen Wirkung auf die Haut als Mittel zur Hautpflege auszuloben und nicht die heilende oder lindernde Wirkung in den Vordergrund zu stellen. W. Umbach sagt zu Recht: „Deutsche Gesetze und europäische Richtlinien sorgen für eine klare Trennung zwischen Arzneimitteln und kosmetischen Mitteln. Bei Beachtung der Zulassungsbeschränkungen und Vermeidung überzogener Claims steht der Verwendung hochwirksamer bioaktiver Stoffe in kosmetischen Mitteln nichts entgegen"[1]. Genau in diesem Sachverhalt liegt das Problem für den Verbraucherschutz, denn es gibt nach der Kosmetik-Richtlinie kein Zulassungsverfahren für diese bioaktiven, hochwirksamen Stoffe. Das ist nur für Farbstoffe, Konservierungsmittel und UV-Filter vorgesehen.

„Cosmeceuticals"

Nicht nur in Europa wird der Wunsch laut, wirksame Mittel gegen Hautaffektionen ohne Krankheitswert zur Verfügung zu haben [2], ohne vorher den langwierigen und teuren Prozeß der Arzneimittelzulassung in Gang zu setzen. In den USA geht es besonders um Präparate, die altersbedingte Hautveränderungen günstig beeinflussen sollen [3]. Für diese Produktgruppe hat die Bezeichnung „Cosmeceuticals" Eingang in die internationale Diskussion gefunden, ohne daß bisher eine Definition dafür gegeben worden oder sie gar gesetzlich verankert wäre. In der Realität haben aber die Präparate in Europa und anderswo schon längst den Markt erobert [4], und es ist nur noch die Frage, wie man sie für den Verbraucher sicher reguliert und nicht stranguliert. Eine eigene Produktgruppe zwischen Arzneimitteln und Kosmetika, wie es die Cosmeceuticals sein sollen, scheint in Europa nicht notwendig zu sein und würde zu Definitionsschwierigkeiten und Abgrenzungsproblemen führen. Es wäre günstiger, die Stoffe mit besonderer Wirkung in die bewährte Kosmetik-Richtlinie der EU zu integrieren.

Positivliste für Substanzen mit besonderer Wirkung

Nach europäischem Recht hat der Hersteller sicherzustellen, daß seine Produkte „bei normaler oder vernünftigerweise vorhersehbarer Verwendung die menschliche Gesundheit nicht schädigen" [5]. Dieses geschieht vorwiegend durch den Einsatz unbedenklicher Inhaltsstoffe. Die Kosmetik-Richtlinie gibt dabei einige Hilfen: So zählt die Verbotsliste (Anhang II) alle Substanzen auf, die in kosmetischen Mitteln nicht enthalten sein dürfen. Im Anhang III werden für einige Stoffe Einsatzbeschränkungen oder Höchstmengen festgeschrieben. Es gibt die Po-

sitivlisten für Farben, Konservierungsstoffe und UV-Filter. Diese Substanzen sind aktiv zugelassen, und man darf nur die für diese Zwecke gelisteten Stoffe einsetzen. In Deutschland gilt ferner, daß rezeptpflichtige Substanzen nicht für kosmetische Mittel verwendet werden dürfen, alle anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen sind nicht reguliert.

Mit der 6. Änderungsrichtlinie der Kosmetik-Richtlinie wurde die Deklarationspflicht eingeführt. Um dieses sinnvoll tun zu können, hat man sich auf eine Nomenklatur geeinigt, die als die International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) bezeichnet wird. Dieser Nomenklatur bedient sich auch die Liste der Bestandteile kosmetischer Mittel [6]. Dieses ist eine Auflistung von mehr als 6500 Chemikalien, die in Europa eingesetzt werden. Ihre Listung bedeutet nicht, daß ihr Einsatz in kosmetischen Mitteln als unbedenklich gelten kann. In dieser Inventarliste sind auch eine Reihe von Substanzen aufgeführt, die als Arzneistoffe eine Rolle spielen. Gegenwärtig wird im Europarat diskutiert, wie diese Substanzen zu behandeln und die Fertigprodukte einzustufen sind [7]. Für arzneilich genutzte Wirkstoffe dürften Unterlagen zur Zulassung eingereicht worden sein, und/oder es liegen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung vor. Auf der Basis der toxikologischen Daten oder der klinischen Erfahrung kann sich ein gewisser Dosisbereich ergeben, in dem eine Substanz unbedenklich auch in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden kann. Aus der Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes dürften diese Arzneistoffe also ein lösbares Problem darstellen.

„Brisant sind vor allem Substanzen, die neu synthetisiert oder aus Pflanzen extrahiert wurden, die aus unterschiedlichen Gründen jedoch nicht als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt, sondern für kosmetische Mittel genutzt werden."

Hoch brisant sind allerdings die vielen Substanzen, die im Rahmen der Suche nach neuen Arzneistoffen (Compound finding) synthetisiert oder aus Pflanzen extrahiert werden, dann aber nicht als Wirkstoff in Arzneimitteln eingesetzt werden, weil entweder die Wirkungs/Nebenwirkungs-Relation ungünstig beurteilt wird oder sie in der klinischen Anwendung nicht überzeugen. Diese Substanzen, die zu problematisch für den Arzneimittelgebrauch sind, können rein rechtlich gesehen für kosmetische Mittel genutzt werden. Die Erfahrung der Überwachungsämter hat gezeigt, daß dieses hin und wieder auch geschieht. Wie kann man hier zu einem angemessenen Verbraucherschutz kommen?

Das bewährte Regelungssystem der Kosmetikrichtlinie sollte genutzt und um eine Liste der pharmakologisch wirksamen Substanzen erweitert werden, auf die Substanzen mit besonderer Wirkung erst nach einer toxikologischen Untersuchung kommen, nachdem die unerwünschten Nebenwirkungen bekannt und ihre beworbenen tatsächlich nachgewiesen sind. Die Voraussetzungen dafür sind gegeben: Zur toxikologischen Beurteilung der Substanzen der Positivlisten (also der Anhänge IV, VI und VII) wurde von der Kommission der EU ein wissenschaftlicher Ausschuß, das damalige SCC (Scientific Committee of Cosmetology) eingesetzt, das im Jahr 1997 zum SCCNFP (and Non Food Products) erweitert worden ist. Ohne seine Begutachtung und sein Votum darf keine Substanz verboten oder in die Positivlisten aufgenommen werden. Dieser Ausschuß legte fest, welche Untersuchungen vorgelegt werden müssen, um eine Substanz für die Aufnahme in eine Positivliste toxikologisch beurteilen zu können [8] (Tabelle 1). Wenn man sie auch bevorzugt auf die genannten Stoffgruppen anwandte, so gelten dieselben Überlegungen grundsätzlich für alle Inhaltsstoffen, auch für die es keine Positivlisten gibt. Es gibt keinen Grund, warum nicht auch pharmakologisch wirksame Stoffe ein Zulassungverfahren durchlaufen, wie es für Konservierungsstoffe, Farben und UV-Filter bereits der Fall ist, und in eine neu zu schaffende Positivliste aufgenommen werden sollten. Informationen zu den geforderten toxikologischen Parametern und Unterlagen zu den beanspruchten Wirkungen muß der Hersteller schon heute in seinem Produkt-Dossier bereit halten. Sie müssen auf Wunsch den Überwachungsbehörden vorgelegt werden. Der Vollzugsbeamte vor Ort, in aller Regel ein Lebensmittelchemiker, dessen Schwerpunkt der fachlichen Kompetenz im Bereich der Analytik liegt, hätte bei Einsatz einer pharmakologisch wirksamen Substanz zu entscheiden, ob die pharmakologischen und toxikologi-

Tabelle 1
Geforderte toxikologische Untersuchungen für Inhaltsstoffe von Kosmetika und neue Stoffe nach ChemG

Inhaltsstoffe von Kosmetika	Neue Stoffe nach ChemG	
	Grundstufe	Zusatzprüfung 1. Stufe
(Akute Toxizität)	+ (nach oraler und dermalerApplikation)	
Dermale Absorption		
Hautreizung	+	
Schleimhautreizung	+	
Allergisierungspotential	+	
Subchronische Toxizität		+
Mutagenität	+	
Phototoxizität		
Toxikokinetik	+ (Extrapolation)	+ (Untersuchungen)
Teratogenität/Fertilität	+	

schen Untersuchungen in Umfang und Qualität zur Begutachtung ausreichen oder welche weiteren Daten zusätzlich gefordert werden müssen. Die Aufsichtsbehörde kann aus Kapazitätsgründen nur punktuell wirksam werden. Um dem Hersteller eine verläßliche Richtschnur seines Handelns zu geben, den Vollzugsbeamten vor Ort in seinen Möglichkeiten nicht zu überfordern, die Ausgaben für die Überwachung der kosmetischen Mittel mit Aussagen zu speziellen Wirkungen nicht ausufern zu lassen und dennoch ein vertretbares Maß an Verbraucherschutz zu sichern, wäre die vorgeschlagene Positivliste ein gangbarer Weg.

„Pharmakologisch wirksame Stoffe in Kosmetika sollten in eine neu zu schaffende Positivliste aufgenommen werden."

In dem Zulassungsverfahren sollte idealerweise die Wirkung in einem definierten Konzentrationsbereich, in jedem Fall aber die Unschädlichkeit bis zu einer Höchstkonzentration belegt werden. Wenn nicht nur eine obere Grenze aus Gründen der Sicherheit eingehalten, sondern auch eine untere wegen der beanspruchten Wirkung nicht unterschritten wird, sollte die Substanz werbewirksam hervorgehoben werden können. Gegebenenfalls muß auf zu erwartende Nebenwirkungen bei unsachgemäßem Gebrauch oder bei einem gefährdeten Anwenderkreis in einem obligatorischen Beipackzettel hingewiesen werden, wie es bereits heute für eine Reihe von Substanzen des Anhang III in der EU-Richtlinie vorgeschrieben ist. Dieses Verfahren würde helfen, eine vom Verbraucher gewünschte Wirkkosmetik auf den Markt zu bringen, ohne eine neue Produktgruppe mit neuen Definitionen und erhöhten Abgrenzungsschwierigkeiten zu schaffen. Die Nachweispflicht des Herstellers gegenüber einer zentralen wissenschaftlichen Institution würde eine bessere Vergleichbarkeit der Entscheidungen, größere Sicherheit im Verbraucherschutz und weniger personellen Aufwand für die Überwachung der einzelnen Bundesländer bedeuten.

Als Argument gegen ein Zulassungsverfahren zur Aufnahme von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel in Positivlisten wird das Tierversuchsverbot angeführt. Davon sind Stoffe, die in fiktiv zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind oder im Rahmen des Compoundfinding untersucht werden, nicht betroffen. Auch alle Substanzen, die neu synthetisiert werden, müssen nach dem ChemG vor der Vermarktung auf eventuelle gesundheitliche oder ökologische Probleme hin untersucht werden. Je mehr von einer Substanz im Handel ist, desto umfangreicher werden die geforderten Untersuchungen. Bereits bei Mengen bis zu 100 kg sind In-vivo-Untersuchungen zur akuten und subakuten Toxizität notwendig, zur Haut- und Augenreizung sowie eine Testung auf Teratogenität/Fertilität. Übersteigt die Jahresproduktion 10 t, kommen Untersuchungen zur subchronischen Toxizität und Toxikokinetik hinzu. Als zusätzliche Testung für Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel blieben dann nur noch die dermale Penetration und die Phototoxizität. Für beide Parameter gibt es In-vitro-Teste. Üblicherweise wird eine neue Substanz erst nach Vorliegen der vom Chemikaliengesetz geforderten Untersuchungen aufgrund ihrer toxikologischen Daten für die späteren Anwendungsgebiete ausgewählt. So werden pharmakologisch wirksame Substanzen also nicht wegen ihres Einsatzes in kosmetischen Mitteln untersucht, sondern wegen anderer geltender Gesetze.

Ein weiteres Problem wird die Zuordnung von Substanzen in die Gruppe der pharmakologisch wirksamen Substanzen sein. Als Kriterium könnte eine beanspruchte spezielle Wirkung gelten, die einem Inhaltsstoff zuzuordnen ist und werbewirksam herausgestellt wird. Wir haben die unbefriedigende Situation, daß Biocide unterschiedlich behandelt werden: Sollen sie als Konservierungsstoffe eingesetzt werden, müssen sie zugelassen werden. Sind sie als Deo oder Antischuppenmittel in einem kosmetischen Mittel enthalten, brauchen sie keine Zulassung. Mit einer Änderung in der vorgeschlagenen Weise würden alle antimikrobiell wirksamen Substanzen zulassungspflichtig. Die notwendigen toxikologischen Daten müssen für die anstehende Biocid-Richtlinie ohnehin erarbeitet werden.

„Ein Argument der Industrie gegen eine neue Positivliste ist die unvorhersehbare Länge des Zulassungsverfahrens."

Ein Argument der Industrie gegen eine neue Positivliste ist die unvorhersehbare Länge des Zulassungsverfahrens. Sie fürchtet, daß der Patentschutz abgelaufen ist, bis eine Substanz auf der Positivliste steht. Die Erfahrung lehrt, daß diese Bedenken berechtigt sind. Anlaß zur Hoffnung gibt, daß der wissenschaftliche Ausschuß der EU aus gegebenem Anlaß bereits eine Untergruppe etabliert hat, die sich mit pharmakologisch wirksamen Substanzen zu befassen hatte. Der Anlaß war das 11α-Hydroxiprogesteron. Im Jahr 1953 wurde es als eine Substanz beschrieben, die eine Reihe endokriner Wirkungen im Tierversuch gezeigt hatte [9]. Im Jahr 1973 wurde sie als 5α-Reduktasehemmer publiziert. Als der Patentschutz abgelaufen war, wurde sie ab 1979 in Deutschland in einem Mittel gegen den androgenetisch bedingten Haarausfall eingesetzt. Zielgruppe für solche Produkte sind vorwiegend junge Männer. Gesundheitlichen Bedenken begegnete die Firma mit juristischen Argumenten, nicht aber mit toxikologischen Fakten. Die gerichtlichen Auseinandersetzungen gingen bis zum EuGH. Als nach seinem Urteil über die Substanz 1997 im SCCNFP verhandelt wurde und toxikologische Daten zur Verfügung gestellt werden mußten, lag auch eine Arbeit vor, die 11α-Hydroxiprogesteron als Hemmstoff der 11β-Hydroxisteroid-Dehydrogenase 2 offenbarte [10]. Dieses Enzym baut das biologisch hoch aktive Cortisol zum biologisch wenig aktiven Cortison ab. Da Cortisol dieselbe Affinität zum Mineralocorticoid-Rezeptor hat wie Aldosteron, aber in weit größeren Mengen gebildet wird, ist mit erhöhter Natriumretention und Kaliumausscheidung und einem Blutdruckanstieg zu rechnen,

wenn Cortisol nicht durch die 11β-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase zum Cortison abgebaut werden kann. Damit war nach 15 Jahre langer Auseinandersetzung das Verbot dieser Substanz für kosmetische Mittel besiegelt.

Aus der einschlägigen Literatur gewinnt man den Eindruck, daß die Kosmetikindustrie Forschungsergebnisse aus der Physiologie und Pathophysiologie der Haut bei der Produktinnovation immer stärker berücksichtigt. Substanzen, die in den Androgenmetabolismus der Haut eingreifen, Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten werden für Produkte gegen Akne und für den Erhalt der Haare genutzt [11]. Das Proopiomelanocortin-System, früher eine Domäne der Neuroendokrinologen, ist nun auch von den Dermatologen entdeckt worden[12]. Stoffe, die die Expression von Rezeptoren für das Melanozyten stimulierende Hormon (MSH) in der Haut anregen, werden von Dermatologen und Pharmakologen bearbeitet, und Tyrosinasehemmer sind in der Inventarliste enthalten und werden als Hautbleichmittel eingesetzt.

„Es ist absehbar, daß immer mehr pharmakologisch wirksame Substanzen für kosmetische Mittel genutzt werden. Wir sollten schon jetzt die gesetzlichen Regelungen schaffen für intelligente und sichere Produkte, ohne die Innovation zu strangulieren."

Zusammenfassung

In der Bevölkerung besteht ein großer Bedarf an Produkten, die körperliche Unannehmlichkeiten ohne Krankheitswert lindern sollen. Hierzu gehören die juvenile Akne, der androgenetisch bedingte Haarausfall, die Hypertrichose, die Zellulite usw. Junge Menschen im fertilen Alter fühlen sich von diesen Erscheinungen besonders gestört und sind daher geneigt, nach solchen Mitteln zu greifen, wenn sie werbewirksam angeboten werden. Auch ältere Menschen möchten die Zeichen der Hautalterung hinausschieben. Der Markteinführung eines Arzneimittels sind hohe Hürden gesetzt. Der Aufwand, der mit einer Arzneimittelzulassung verbunden ist, veranlaßt Hersteller von Externa, die pflegende Wirkung ihrer Produkte in den Vordergrund zu stellen. Damit unterliegen diese Präparate der Kosmetikrichtlinie. Eine Regelung, die der pharmakologischen Wirkung solcher Produkte Rechnung trägt und die Prüfung toxikologischer Daten im Rahmen eines Zulassungsverfahrens verlangt, wie es für Konservierungsstoffe, Farben und UV-Filter der Fall ist, wäre mit einer Positivliste für Substanzen mit besonderer Wirkung zu erreichen. Sie würde klare Verhältnisse schaffen und einen Schritt zu mehr Verbrauchersicherheit bedeuten.

Literatur

1. Umbach W (1995) **Cosmeceuticals – Ein neuer Weg für die Kosmetik?** Parfümerie und Kosmetik 11: 690–695
2. Javrijsen APM, Vermeer BM (1991) **Cosmetics and Drugs. Is there a need for a third group: Cosmeceutics?** Br J Dermatol 124: 503–504
3. Murphy EG (1989) **Cosmeceuticals – The Regulatory Environment o the Cosmetic Wars and other Phenomena.** Food, Drug, Cosmetic Law Journal 44: 41–48
4. Kligman AM, Maibach HI (1998) **Cosmeceuticals as a Third Category.** Cosmetics & Toiletries113: 33–40
5. 76/786/EWG **Richtlinie des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über kosmetische Mittel. Artikel 2.** EU-Kosmetikkommission 786
6. EG (1996) **Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften.** 39: L132
7. Public Health Committee, Committee of Experts on Cosmetic Products (1999) **Pressemitteilung vom 17.3.1999**
8. Loprieno N (1992) **Guidelines for Savety Evaluation of Cosmetics Ingrdients in the EC Countries.** FD Chem Toxic 30: 809–815
9. Byrnes WW, et al (1953) **Anti-Gonadal Hormone Activity of 11α-Hydroxyprogesterone.** Proc Soc Exptl Biol Med 82: 243
10. Morita H, et al (1996) **11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Complementary Deoxyribonucleic Acid Stably Transfected into Chinese Hamster Ovary Cells. Specific Inhibition by 11α-Hydroxyprogesterone.** Endocrinology 137: 2308–2314
11. Shapiro J, Price VH (1998) **Hair Regrowth, Therapeutic Agents.** Dermatologic Clinics 16: 341–356
12. Böhm M, Luger TA (1999) **Cutaneous Neuroimmunomodulation: The Pro-opiomelanocortin System.** Exp Clin Endocrinol Diabetes 107: 225–228

Aus den Herausgeberinstituten

DIMDI schafft ICD-10-Forum

Das Bundesministerium für Gesundheit hat zum 1. Januar 2000 die ICD-10 für Krankenhäuser und vertragsärztliche Praxen in Kraft gesetzt. DIMDI hat jetzt ein Internet-Forum für ICD-10-Anwender eingerichtet. Es ist als Newsgroup (*dimdi.news.icd10*) auf dem News-Server des DIMDI (*news.dimdi. de*) realisiert und soll primär der Diskussion und dem Erfahrungsaustausch zwischen den Anwendern dienen.

Darüber hinaus können auf diese Weise auch leicht Wünsche, Anregungen und Fehlerkorrekturen in die Pflege der Klassifikation und in die damit verknüpften Entscheidungsprozesse einfließen. Über die technischen Erfordernisse für den Zugriff orientiert eine spezielle Internet-Seite: *http://www.dimdi.de/germ/klassi/icd10/ news.htm.* Die Nutzung des Diskussionsforums ist entgeltfrei. ❑

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 859–862 © Springer-Verlag 1999

E. Roßkamp · H.H. Dieter
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene im Umweltbundesamt, Berlin

Entstehung von Bromat bei der Aufbereitung von Schwimm- und Badebeckenwasser

Gesundheitliche Bewertung

Zusammenfassung

Bei der Aufbereitung und Desinfektion von Schwimmbadewasser entsteht eine große Zahl von Nebenreaktionsprodukten. In jüngster Zeit wurde vor allem der Entstehung von Bromat aus Bromid Aufmerksamkeit geschenkt. Bromat hat mutagene Eigenschaften und wurde von der IARC als Tierkanzerogen eingestuft. Die EU sieht für die novellierte Trinkwasserrichtlinie einen Grenzwert von 10 µg/l vor. Da beim Schwimmbadbesuch lediglich von einer oralen Aufnahme von etwa 100–200 ml Badewasser ausgegangen werden muß, erscheinen im Badebeckenwasser höhere als für das Trinkwasser vorgesehene Bromatkonzentrationen zulässig. Repräsentative Studien über das Vorkommen von Schwimm- und Badebeckenwasser liegen in Deutschland nicht vor, geeignete Technologien zur Minimierung dieses unerwünschten Nebenreaktionsproduktes müssen entwickelt werden.

Schlüsselwörter

Schwimmbadewasser · Desinfektion · Bromat · Desinfektionsnebenprodukte

Im Jahr 1974 wurde nachgewiesen, daß bei der Chlorung von Trinkwasser Chloroform und bei Anwesenheit von Brom auch die bromhaltigen Trihalogenmethane (THM) entstehen. Zwischenzeitlich wurde eine große Zahl weiterer Nebenreaktionsprodukte der Aufbereitung und Desinfektion von Schwimmbadwasser analytisch nachgewiesen und teilweise auf gesundheitsbeeinträchtigende Wirkungen untersucht [1].

Bei einer gesundheitlichen Bewertung dieser Nebenreaktionsprodukte unter den Bedingungen des Badebetriebes müssen neben der oralen Aufnahme durch versehentliches Verschlucken auch die mögliche Aufnahme durch Resorption via Haut und Schleimhäute und die eventuelle Aufnahme flüchtiger Verbindung über die Atemwege berücksichtigt werden. In jüngster Zeit wurde vor allem der Entstehung von Bromat bei der Aufbereitung von Schwimm- und Badebeckenwasser aufgrund seines toxikologischen Wirkprofils Aufmerksamkeit geschenkt.

Bromat wird durch Oxidation aus Bromid gebildet; liegen im Füllwasser Bromidionen vor, so können in Abhängigkeit von der Aufbereitung – vor allem in der Ozonstufe – auch größere Mengen von Bromat neben anderen anorganischen Nebenprodukten entstehen [2].

Da Bromat in einigen Ländern (z.B. USA und Japan) als Zusatzstoff bei der Lebensmittelherstellung – wie z.B. bei der Brotherstellung – und als Fixiermittel für Dauerwellen verwendet wurde, kann auf toxikologisches Datenmaterial zurückgegriffen werden [3, 4].

Exposition

In den Länder der EU wird Bromat nicht (mehr) zur Lebensmittelherstellung verwendet. Eine mögliche Exposition besteht deshalb in erster Linie in der Aufnahme von Trinkwasser, welches mittels Ozon bereitgestellt wurde. In Untersuchungen, die für die Bundesrepublik Deutschland nicht repräsentativ sind, wurden von Sacher et al. in etwa 70 Trinkwasserproben meist Bromatgehalte unter 10 µg/l gefunden, allerdings wurden in einigen Proben auch Konzentrationen bis 25 µg/l nachgewiesen [5].

Aufnahme, Verteilung, Metabolismus

Nach oraler Aufnahme wird Bromat rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und im Laufe der nächsten 24 Stunden zu etwa ein Drittel unverändert über den Urin ausgeschieden. Der im

Dr. Elke Roßkamp
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene
im Umweltbundesamt, Corrensplatz 1,
D-14195 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 859–862 © Springer-Verlag 1999

E. Roßkamp · H.H. Dieter

Potential health effects of bromate as disinfection byproduct in pool water

Summary

A great number of compounds arise during water disinfection with chlorine, chlorine compounds, and ozone. Bromate, being one of them and having mutagenic and carcinogenic properties, has attracted the attention of health authorities. The European Community has set a standard of 10 µg/l for drinking water. In swimming pools, as the volume ingested usually does not exceed 100–200 ml, a higher standard might be tolerated. In spite of this, the development of adequate technologies for keeping a low bromate concentration in pool water should be pushed forward. To our knowledge, representative studies on the concentration of bromate in pool water have not been carried out in Germany.

Key words

Pool water · Disinfection · Byproducts · Bromate

Körper verbliebene Anteil wird zumindest zu einem Teil zu Bromid reduziert und ebenfalls ausgeschieden oder an unlösliche Zellstrukturen gebunden. Die Reduktion von Bromat zu Bromid erfolgt im Magen, Dünndarm, Plasma und Urin, zwei bis vier Stunden nach einer Bromataufnahme ist in der Regel kein Bromatnachweis in den Organen mehr möglich [6, 7]. Geringe Bromatmengen werden auch mit den Fäzes abgegeben.

Akute und chronische Toxizität – Ergebnisse aus Tierversuchen

Die orale LD_{50} liegt für Ratten, Mäuse und Hamster nach verschiedenen Angaben zwischen 220 und 500 mg/kg KG. In Untersuchungen zur subchronischen Toxizität wurden F 344 Ratten gegenüber 0, 150, 300, 600, 1250, 2500, 5000 und 10000 mg/l Bromat/l Trinkwasser exponiert. Alle Tiere, die gegenüber mehr als 1250 mg/l exponiert waren, starben innerhalb von sieben Wochen, während die Tiere, die ≦600 mg/l erhielten, über den geplanten Untersuchungszeitraum von 13 Wochen am Leben blieben. In der Tiergruppe, die gegenüber 600 mg/l exponiert war, wurden neben einer deutlichen Gewichtsreduktion signifikant erhöhte Werte diverser Leberenzyme im Blut sowie deutliche Zeichen einer Nierenintoxikation beobachtet [6, 8].

In Untersuchungen über zwei Jahre zeigten Wistarratten bei Gehalten von 400 mg/l im Trinkwasser (≙ 30 mg/kg KG•Tag) eine deutliche Gewichtsabnahme, erhöhte Gehalte von Harnstoff im Blut sowie deutliche morphologische Veränderungen in den Nierentubuli [6].

Reprotoxizität – Multigenerationenstudie

Brot, welches mit Bromat-haltigem Mehl (14 und 100 ppm) gebacken worden war, wurde an Ratten über drei Generationen verfüttert. Bei den Tieren wurden keine pathologischen Veränderungen gesehen. Auch Mäuse, die Brot aus Bromathaltigem Mehl (15 ppm) über fünf bzw. acht Generationen erhielten, zeigten keinerlei Auffälligkeiten [4, 8]. Die Bromatgehalte des fertig gebackenen Brotes werden allerdings in den Studien nicht genannt. Dies ist jedoch von Bedeutung, da der Gehalt während des Backvorganges deutlich abnimmt.

Mutagene (erbgutverändernde) Wirkungen

Kaliumbromat zeigte im Ames-Test keine mutagenen Eigenschaften an den *S. thyph.*-Stämmen T 92, TA 1535, TA 1537, TA 94 und TA 98, es konnte jedoch eine schwach mutagene Wirkung an TA 100 nach Aktivierung sowie an TA 102 und TA 104 [8] nachgewiesen werden. An Zellinien des Chinesischen Hamsters wurden Chromosomenaberrationen beobachtet [9]. Diese Ergebnisse wurden in In-vivo-Untersuchungen an Ratten bestätigt; die intraperitoneale Gabe von $KBrO_3$ führte zu Chromosomenaberrationen im Knochenmark. Ebenfalls positive Ergebnisse erbrachte der Mikronukleustest an der Maus [10]. Cho et al. sahen nach der Gabe von $KBrO_3$ eine massive Bildung von 8-Hydroxydesoxyguanosin (8-OHdG) als Folge einer oxidativen DNA-Zerstörung in der Rattenniere. In der Leber erfolgt diese oxidative DNA-Zerstörung in weitaus geringerem Maße und ist nach Ablauf von 48 Stunden nicht mehr nachweisbar, während der 8-OHdG-Gehalt in den Nieren der Tiere zu diesem Zeitpunkt noch ca. fünf- bis sechsmal über dem Ausgangswert liegt [11].

Krebserzeugende Wirkungen

In verschiedenen Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Bromat wurden bei Ratten dosisabhängig signifikant erhöhte Raten insbesondere an Nierenzelltumoren (neben Schilddrüsenkrebs und Mesotheliomen im Peritoneum) beobachtet (Tabelle 1) [6, 8, 12]. Mäuse und Goldhamster reagierten weit weniger empfindlich, jedoch wurden auch in Untersuchungen an diesen Tierarten gehäuft Nierentumoren beobachtet [6, 8, 12]. Die Verfütterung von Brot, das aus Mehl mit 50 und 75 ppm Kaliumbromat hergestellt wurde, führte weder bei Ratten noch bei Mäusen zu erhöhten Tumorraten [8]. Hier gelten jedoch die bereits oben vorgetragenen Ein-

Tabelle 1
Studien zur krebserzeugenden Wirkung von Bromat

Studienanordnung	Ergebnisse
A. Studie zur Kanzerogenität	
Ratte, männl. und weibl.: 0, 250 oder 500 mg/l in Trinkwasser über 110 Wochen	Adenokarzinome: männl. T. – 3/53, 24/53 und 44/52; weibl. T. – 0/47, 21/50 und 36/59. Mesotheliome des Peritoneums: männl. T. – 6/53, 17/52 und 28/46
Ratte, männl.: Dosis-Häufigkeitsstudie – 0, 15, 30, 60, 125, 250 oder 500 mg/l im Trinkwasser über 104 Wochen	Nierenadenome: 0/19, 0/19, 0/20, 1/24, 5/25, 5/20, 6/20 (+3 Karzinome). Außerdem Schilddrüsentumore und Mesotheliome in Peritoneum
Ratte, männl.: 1×orale Dosis von 0, 300 oder 600 mg/kg KG	Nierenzell-Tumoren: 0/20, 0/20, 4/41
Ratte, männl.: 500 mg/l in Trinkwasser über versch. Zeiträume	Dysplastische Foci nach 26 Wochen; Nierenadenome nach 52 Wochen, Adenokarzinome nach 104 Wochen. Exposition über 13–26 Wochen und Beobachtungszeit 104 Wochen führt zu Nierenzelltumoren
Maus, weibl.: 0, 500 oder 1000 mg/l in Trinkwasser über 78 Wochen	Kein signifikanter Anstieg der Tumorzahl
Maus, männl.: 3 Stämme – 750 mg/l in Trinkwasser über 88 Wochen	Nierentumoren in 3/26 B6C3F1 Mäusen
Hamster: 0, 125, 250, 500 oder 2000 mg/l in Trinkwasser über 88 Wochen	Nierenadenome 0/20, 0/20, 1/20, 2/20 und 4/20 in Hamstern
B. Initiations-/Promotions-Modelle	
Ratte, männl.: 300 mg/kg KG als initiierende Dosis gefolgt von Natriumbarbital als promovierendes Agens	Keine signifikante initiierende Wirkung in dieser Dosis
Ratte, männl.: NEHEA in Trinkwasser über 2 Wochen mit oder ohne 500 mg/l $KBrO_3$ über 24 Wochen	Promovierende Effekte (Nierentumore)
Ratte, männl.: NEHEA in Trinkwasser gefolgt von 15–500 mg/l $KBrO_3$	Promovierende Effekte (Nierentumore)

schränkungen, die Studien wurden deshalb nicht in Tabelle 1 aufgenommen. In geeigneten Testansätzen wurde darüber hinaus die promovierende Wirkung der Substanz belegt [8] (Tabelle 1).

Diskutiert wird der Mechanismus der Krebsentstehung folgendermaßen [13]: Aus der Reduktion von Bromat herrührender reaktiver Sauerstoff verursacht eine vermehrte Bildung von 8-OHdG in der DNA vor allem in der Rattenniere, in Dosen, die auch kanzerogen wirken. Die lange Persistenz von 8-OHdG in der Niere (im Vergleich zur Leber) deutet auf geringe Reparaturmöglichkeiten in diesem Organ hin. In verschiedenen Testansätzen zeigt Bromat mutagene Eigenschaften. Darüber hinaus induziert Bromat eine deutliche Peroxisomenproliferation in den proximalen Tubuluszellen mit nachfolgender Induktion von Zellproliferation und damit einhergehender Promotoraktivität. Dies zusammengenommen bedeutet, daß Bromat ein komplettes Kanzerogen ist, welches sowohl initiierende als auch promovierende Eigenschaften besitzt.

Lokale Effekte

Im Vordergrund des Interesses bei der gesundheitlichen Bewertung des Schwimmbadbesuches stehen auch lokale Wirkungen auf Haut und Schleimhäute. Die zum Fixieren von Dauerwellen verwendete 10%ige Natriumbromatlösung zeigte, auf die Haut von Meerschweinchen aufgebracht, marginal reizende und schwach hautsensibilisierende Wirkungen [3]. Meerschweinchenhaut wurde darüber hinaus auf ihre Durchlässigkeit für Kaliumbromat getestet. Nachdem eine 10%ige Fixierlösung für 15 min auf ein Hautareal von 5 cm^2 aufgetragen wurde, konnte Bromat nicht im Blut oder Urin der Versuchstiere nachgewiesen werden (Nachweisgrenze 76 ppb). In anderen Versuchsansätzen, in denen ebenfalls Bromat auf Hautareale aufgetragen worden war, konnte demgegenüber Bromid im Blut nachgewiesen werden; offensichtlich erfolgt gleichzeitig mit der Diffusion durch die Haut eine Reduktion des Bromates zu Bromid [3]. Kaliumbromat auf die Mäusehaut aufgetragen, wirkte weder an der Haut, noch in anderen Organen krebserzeugend oder krebsverstärkend [3].

Beobachtungen am Menschen

Vor allem akute Wirkungen nach versehentlichem Verschlucken (Kinder) oder in selbstmörderischer Absicht (japanische Friseurinnen) sind beschrieben. Die tödliche Dosis liegt im Bereich von 200 bis 500 mg/kg•KG. Zu den toxischen Effekten gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie Wirkungen auf das Nervensystem, den Atemtrakt und das Herz-Kreislaufsystem. Die toxischen Effekte an der Niere sind den im Versuchstier beobachteten Wirkungen ähnlich [3, 6]. Kanzerogene Wirkungen am Menschen sind nicht beschrieben.

Bewertung des Vorkommens von Bromat im Badebeckenwasser

Da Bromat nicht – oder allenfalls geringfügig – über die Haut aufgenommen wird und auch lokale Hautwirkungen nicht beschrieben sind, kann dieser Auf-

nahmepfad bei einer ersten Bewertung der Substanz im Badewasser außer Acht gelassen werden. Auch inhalative Expositionen können allenfalls eine geringe Rolle spielen, da die in ionischer Form vorliegende Substanz naturgemäß nicht flüchtig ist (eine Aufnahme ist nur über eine Inhalation von Bromat-haltigen Aerosolen denkbar). Lediglich die kleinen Mengen versehentlich verschluckten Badewassers müssen also bei einer gesundheitlichen Betrachtung der Bromatexposition berücksichtigt werden. Im hier interessierenden Dosisbereich sollte vor allem die beschriebene Krebswirkung aufmerksam bewertet werden. Die IARC hat Bromat als erwiesenes Tierkanzerogen bewertet und in die Liste 2 B (möglicherweise krebserzeugend für den Menschen) eingestuft [14]. Da Bromat ein komplettes Kanzerogen mit gentoxischen Eigenschaften ist, muß nach dem heutigen Wissensstand davon ausgegangen werden, daß auch geringe Expositionen ein Krebsrisiko bedeuten können.

In den Guidelines for Drinking-Water Quality von 1996 errechnet die WHO auf der Basis der Risikohöhe von 10^{-5}, d.h. ein zusätzlicher Krebsfall pro 100000 Personen bei lebenslanger Exposition, eine zulässige Bromatkonzentration im Trinkwasser von 3 µg/l. Da aufgrund analytischer Schwierigkeiten dieser Wert nicht zuverlässig überwacht werden kann, wurde pragmatisch ein vorläufiger Richtwert (Guideline level) von 25 µg/l festgelegt. Die EU sieht für die novellierte Trinkwasserrichtlinie einen Grenzwert von 10 µg/l vor. Beide Institutionen legen ihren Bewertungen eine lebenslange Aufnahme von 2 l Trinkwasser zugrunde [6, 7].

Wie oben dargelegt, muß beim Schwimmbadbesuch lediglich von der Aufnahme von etwa 100 bis 200 ml Badewasser ausgegangen werden. Auch kann selbst bei Leistungsschwimmern ein lebenslanges tägliches Training ausgeschlossen werden. Unter gesundheitlichen Aspekten erscheinen deshalb im Badebeckenwasser höhere, als für das Trinkwasser vorgesehene Bromatkonzentrationen zulässig. Repräsentative Studien über das Vorkommen von Bromat in Schwimm- und Badebeckenwasser liegen nicht vor. Aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge ist deshalb vordringlich zu fordern, daß anhand repräsentativer Stichproben die Situation in den Bädern ermittelt wird, um eventuell vorliegende unzumutbare hohe Belastungen erkennen zu können. Diesen Bemühungen müssen Anstrengungen bezüglich der Erprobung geeigneter Technologien zur Minimierung dieses unerwünschten Nebenreaktionsproduktes im Badewasser parallel gehen, spezielle Aufmerksamkeit ist hier der Desinfektion mit Brom sowie der Situation in bestimmten Thermalbädern zu widmen [2].

Literatur

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52 (1991) **Chlorinated Drinking-Water; Chlorination By-Products; some other Halogenated Products**. Lyon, France
2. Strähle J (1998) **Entstehung anorganischer Desinfektionsnebenprodukte bei der Aufbereitung von Schwimmbeckenwasser.** Archiv des Badewesens 51: 224–229
3. Anonymous (1994) **Final Report on the Safety Assessment of Sodium Bromate and Potassium Bromate.** J Amer Coll Toxicol 13: 400–414
4. Dupuis B(1997) **The Chemistry and Toxicology of Potassium Bromate.** Cereal Foods World 42: 171–181
5. Sacher F, et al (1997) **Bromat – Ein Problem für die Trinkwasserversorgung in Deutschland?** Wasser – Abwasser 138: 199–207
6. World Health Organization Genf (1996) **Guidelines for drinking-water quality**. Volume 2: Health Criteria and other supporting information
7. Fujii M, et al (1984) **Metabolism of Potassium Bromate in Rats. 1. In vivo studies.** Chemosphere 13: 1207–1212
8. Kurokawa Y, et al (1990) **Toxicity and Carcinogenicity of Potassium Bromate – A New Renal Carcinogen.** Environm Health Perspect 87: 309–335
9. Ishidate M, et al (1984) **Primary Mutagenicity Screening of Food Additives currently used in Japan.** Fd Chem Toxical 22: 623–636
10. Nakajima M, et al. (1989) **Effect on Route of Administration in the Micronucleus Test with Potasium Bromate.** Mutat Res 223: 399–402
11. Cho DH, et al (1993) **Organotropic Formation an Disappearance of 8-Hydroxydeoxyguanosine in the Kidney of Sprague – Dawley Rats exposed to Adriamycin and $KBrO_3$.** Cancer Letters 74: 141–145
12. Wilbourn J (1995) **Toxicity of Bromate and some other brominated Coumpounds in Drinking Water.** Water Supply 13: 1–8
13. Hard GC (1998) **Mechanism of Chemically Induced Renal Carcinogenesis in the Laboratory Rodent.** Toxicologie Pathology 26: 104–112
14. **IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans 40: Some naturally occuring and synthetic food components** (1986) Lyon, France

G. Schütte, B. Heidenreich, V. Beusmann
Nutzung der Gentechnik im Agrarsektor der USA – die Diskussion von Versuchsergebnissen und Szenarien zur Biosicherheit

Band 1 und 2 Umweltbundesamt (Hrsg) Texte 47/98. Zu beziehen bei Vorauszahlung von DM 20,- auf Kto.-Nr. 432765–104 bei der Postbank Berlin (BLZ 10010010), Fa. Werbung und Vertrieb, Ahornstr. 1–2, 10787 Berlin. Gleichzeitig ist eine schriftliche Bestellung mit Nennung der Texte-Nr. sowie des Namens und Anschrift des Bestellers an die Fa. Werbung und Vertrieb zu richten.

Kein Anwendungsgebiet der Gentechnik wird so kontrovers diskutiert wie die Anwendung in der Landwirtschaft. Einerseits sind langfristige Auswirkungen der sog. Grünen Gentechnik nicht absehbar, andererseits wird der potentielle Nutzen vielfach in Frage gestellt. Die Studie des FSP BIOGUM setzt sich kritisch und aufgrund gründlicher Literatur- und Interviewauswertung sachlich fundiert mit diesem Thema auseinander, wobei die Situation in den USA besondere Berücksichtigung findet. Es wird die produktbezogene amerikanische Regulierung dargestellt, über bisherige Anträge auf Freisetzungen und Inverkehrbringen informiert und der internationale Stand der Risikoforschung dokumentiert.

Die Kapitel zur Risikoforschung umfassen dabei die folgenden Aspekte: genetische Stabilität, Gentransfer, Invasivität, Herbizid-, Insekten- und Virusresistenz transgener Pflanzen, Allergenität und Toxizität transgener Pflanzen sowie Einfluß transgener Rhizobien auf den Stickstoffkreislauf. Aufgrund des großen Umfangs der Studie (701 Seiten), die sehr gut als Nachschlagewerk geeignet ist, soll an dieser Stelle nur auf einzelne Punkte eingegangen werden. So wird das bei transgenen Pflanzen beobachtete Phänomen des gene silencing (d.h. Schwankungen der Ausprägung des eingeführten Gens selbst sowie Inaktivierung homologer pflanzlicher Gene) verglichen mit Mechanismen der Genabschaltung, wie sie bei der klassischen Züchtung festgestellt werden. Mangelnde Prognostizierbarkeit der genetischen Stabilität wird dann als Risiko gewertet, wenn die Bildung toxischer oder allergener Inhaltsstoffe in transgenen Pflanzen gezielt unterdrückt werden soll (so z.B. bei der Züchtung allergenarmer Reissorten).

Eine horizontale (asexuelle) Übertragung von Transgenen aus Pflanzen auf Pilze und Bakterien sollte den Ergebnissen aus Laboruntersuchungen zufolge auch im Freiland möglich sein, konnte dort aber bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf den vertikalen Gentransfer (über den Pollen) wird eine verstärkte internationale Diskussion darüber gefordert, ob der Genfluß von Transgenen in Wildpflanzen begrenzt werden sollte. So könnte der vertikale Gentransfer z.B. durch Beschränkung auf Anbaugebiete ohne kreuzbare Wildpflanzen oder durch den Einsatz männlich steriler Kultivare verhindert werden. Auch wäre die Anwendung einer „weichen" Variante der Gentechnik, bei der nur Gene von relativ nahe verwandten Arten zur Transformation verwendet werden, denkbar. Bezüglich der Invasivität transgener Organismen scheinen bisher entwickelte transgene Organismen keine im Vergleich mit anderen Sorten oder Mikroorganismen verbesserten Ausbreitungseigenschaften zu besitzen, die sie zu Unkräutern oder Invasoren in naturnahen Lebensräumen machen. Allerdings müssen Pflanzen, die Trockenheit, hohe Salz- oder Aluminiumgehalte tolerieren, und Mikroorganismen mit der Fähigkeit zur Nutzung spezieller Nährstoffe, zur starken Vermehrung oder zur Toleranz gegenüber abiotischem Streß besonders kritisch beurteilt und geprüft werden.

Im Falle der insektenresistenten Pflanzen wurden schwerpunktmäßig die Wirtsspezifität, Toxizität und die Persistenz der verschiedenen *Bacillus thuringiensis* (Bt)-Toxine, der mikrobiellen Bt-Präparate und der gentechnisch veränderten Bt-Pflanzen bearbeitet. Weiterhin wurde die Resistenzentwicklung bei Zielorganismen einschließlich entsprechender Resistenzmanagementstrategien diskutiert. Die Autoren gehen davon aus, daß die Resistenzentwicklung durch Wahl geeigneter Promotoren (Gen-Steuerelemente) sowie bestimmter pflanzenbaulicher Maßnahmen akzeptabel eingedämmt werden könnte. Insektenpathogene Baculoviren (Kern-Polyeder-Viren und Granulose-Viren) sind aufgrund ihrer relativen Wirtsspezifität für den biologischen Pflanzenschutz interessant. Es wurden Morphologie und Eigenschaften dieser Viren sowie Ansätze zur Verbesserung der Wirkgeschwindigkeit – ein bisher die Anwendung limitierender Faktor – vorgestellt.

Hierbei erwies sich der Einbau von Genen für insektenspezifische Neurotoxine aus Skorpionen und Spinnen als erfolgversprechend. Da bei Baculoviren, die insektenspezifische Neurotoxine bilden, verstärkte toxische Wirkungen auf räuberische, parasitoide und aasfressende Insekten nicht auszuschließen sind, besteht hier besonderer Prüfbedarf.

Die bislang im Gewächshaus und Freiland getesteten transgenen Baculoviren zeigten sich hinsichtlich Vermehrung und Verbreitung als konkurrenzunterlegen (Abfallen der Larven von den Blättern).

Für verschiedene gentechnische Ansätze zur Erzeugung von Virusresistenzen bei Pflanzen wurde das sich durch Rekombination oder heterologe Enkapsidierung ergebende Risiko-Szenario durchgespielt. Grund der Besorgnis war die Entstehung neuer Transportmöglichkeiten bzw. neuer Stämme und Infektionsherde (reparierte virale Reste, neue Wirte, konkurrenzfähige rekombinante Viren). Im Ergebnis wird die Antisense-Methode unter zusätzlicher Nutzung von Ribozymen als sicherste Strategie favorisiert. Die DI („defective interfering" particle) und Satelliten-RNA vermittelten Resistenzen können zur Verschlimmerung von Krankheitssymptomen führen und werden deshalb als ungeeignet abgelehnt.

Als Ausblick ist der Studie ein Hinweis auf zukünftige Entwicklungstendenzen zu entnehmen. Die Autoren erwarten kurzfristig die Entwicklung gentechnisch veränderter Pflanzen mit verbesserten Verarbeitungseigenschaften und längerfristig einen Trend hin zur pflanzlichen Produktion von Pharmazeutika und Spezialchemikalien.

Petra Apel (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 864–876 © Springer-Verlag 1999

Tagungsberichte

4. Genetik-Workshop des Robert Koch-Instituts 2/99 in Berlin

Expertenveranstaltung vom 4. bis 6. Februar 1999 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seit 1992 sind im Bundesgesundheitsamt (BGA) und später in dessen Nachfolgeeinrichtung, dem Robert Koch-Institut (RKI), bisher drei Experten-Veranstaltungen zu Themen der experimentellen Genetik durchgeführt worden (1. und 2. Karlshorster Workshop des BGA/3. Genetik-Workshop des RKI). In diesen Meetings wurden methodische Fragen der Zytogenetik im Rahmen der Mutagenitätsforschung, speziell des Human-Population-Monitoring, besprochen und Probleme der Standardisierung und Qualitätssicherung bei solchen Verfahren und bei der Anwendung zyto- und molekulargenetischer Methoden in der Medizin eingehend diskutiert. Die Vorträge und Ergebnisse sind in drei Proceedings-Bänden der BGA- bzw. der RKI-Schriftenreihe (MMV Medizin Verlag München, 1993, 1996, 1997) publiziert worden.

Bereits beim 3. Workshop im Jahre 1997 waren unter dem Blickwinkel von Qualitätssicherung und -management neben labordiagnostischen Methoden auch Gentherapie-Ansätze und -Regularien vorgetragen und im Diskurs behandelt worden. Wegen der besonderen gesundheitspolitischen Aktualität der medizinischen Biotechnologie, die nicht nur die Fachleute, sondern auch die Öffentlichkeit beschäftigt, wurde der Workshop des Jahres 1999 besonders auf diese Thematik ausgerichtet.

Vom 4. bis zum 6. Februar 1999 fand im Hörsaal des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin – wiederum unter der Leitung von D. Arndt vom Zentrum Gentechnologie des RKI und G. Obe vom Fachbereich 9 Genetik der Universität/GH Essen – der 4. Genetik-Workshop statt, der vom RKI organisiert und erstmals im Zusammenwirken mit dem BfArM und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gestaltet wurde. Die geschlossene Veranstaltung, an der sich etwa 60 Experten aus Medizin, Biologie, Pharmazie, Gentechnik, Rechtskunde, Soziologie und Philosophie beteiligten, stand unter dem Leitthema: „Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin – Stand, Perspektiven, Regularien, medizin-ethische und juristische Implikationen".

Ziel des Meetings war eine Standortbestimmung zu den neuartigen Methoden der medizinischen Biotechnologie und die Erarbeitung einer im Kreise namhafter Fachvertreter abgestimmten Position zu den bereits eingeführten biotechnologischen Verfahren sowie zu ihren künftigen methodischen Entwicklungen und ihrem Einsatz in der medizinischen Praxis. Das Programm begann mit einer thematischen Einführung durch die Leiter der drei veranstaltenden Bundesinstitute. Es gliederte sich in fünf thematische Schwerpunkte und ein abschließendes Rundtischgespräch mit Diskussionen zu ethischen und juristischen Fragen.

Folgende Themen wurden in fünf Sektionen behandelt:

- Transgene Tiermodelle in der medizinischen Forschung,
- Gentechnik in Pharmakologie und Pharmazie,
- somatischer Gentransfer in der Gentherapie (wobei auch Fragen der Keimbahntherapie nicht ausgeklammert wurden),
- moderne zellbiologische Verfahren der Transplantationsmedizin (Teilkomplexe: hämatopoetische Stammzellen; embryonale Stammzellen und foetale Gewebe; „Tissue Engineering"; Xenotransplantation),
- Präimplantationsdiagnostik und Gendiagnostik.

Jedes dieser Schwerpunktthemen wurde mit einem 30-minütigem Übersichtsvortrag eines renommierten Fachvertreters eingeleitet und durch weitere spezielle Referate ergänzt, die alle eingehend diskutiert wurden. Besonders ausgewiesene Experten moderierten die einzelnen Themenkomplexe.

Eröffnung und thematische Einführung

Die Aufgaben des Robert Koch-Instituts und des Paul-Ehrlich-Instituts bei der Förderung und sicheren Anwendung biotechnologisch-medizinischer Verfahren

In seinem Eröffnungsvortrag legte der Direktor des RKI und Präsident des PEI, R. Kurth, die auf der Grundlage von Ressortforschung wahrgenommenen hoheitlichen Aufgaben beider Bundesinstitute dar und erläuterte sie an Beispielen. Schwerpunkt seiner Ausführungen war die Vermittlung von Informationen zur Gentechnik, für die das RKI die Funktion einer nationalen Genehmigungsbehörde innehat. Weiterhin richtete der Referent die Aufmerksamkeit auf die Aktivitäten des RKI bei der Bewertung und Qualitätssicherung virologisch-diagnostischer Maßnahmen (etwa Viruslastbestimmung vor allem bei HIV-Infizierten; HIV-Resistenz-Untersuchungen) und auf die Sicherheit spezieller biomedizinischer Behandlungsverfahren (wie Vektorenentwicklung und -prüfung für die Gentherapie; Xenotransplantation). Diese Aktivitäten werden teilweise von PEI, BfArM und RKI wahrgenommen, wobei die Bundesinstitute sich in ihren Kompetenzen gegenseitig ergänzen. Als Präsident des PEI äußerte sich Kurth zu speziellen Aufgaben des Bundesamtes für Sera und Impfstoffe. Er ging besonders auf die modernen biotechnologischen Untersuchungs- und Therapieansätze (wie Gentherapie; rekombinante Arzneimittel; Blut und Gerinnungsfaktoren; monoklonale Antikörper) und auf die Zulassungsmodalitäten für biotechnologische Methoden in der Medizin bei der europäischen Behörde EMEA in London ein.

Mit besonderem Interesse wurden seine Ausführungen zum Stand der Gentechnologie in Deutschland, zur Rolle der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit – ZKBS und des Zentrums Gentechnologie des RKI verfolgt. Er teilte mit, daß bis zum Stichtag 6.1.1999 insgesamt 3175 gentechnische Anlagen in Deutschand zugelassen worden sind, in denen 4892 genehmigte oder angemeldete gentechnische Vorhaben durchgeführt werden, 165 Vorhaben betreffen gentherapeutische Fragen. Zur Entscheidung auf 2873 Themenfeldern insbesondere von Zellbiologie, Virologie, Bakteriologie, Gentherapie und Botanik war in 1411 Fällen die Mitwirkung und Beratung der ZKBS erforderlich.

Bis zum 23.11.1998 haben dem RKI insgesamt 31 Anträge vorgelegen, für die gemäß Richtlinie 90/220 EWG ein Inverkehrbringen bei der EU beantragt oder genehmigt worden ist, wobei es sich überwiegend (n=25) um Anträge aus der Pflanzenbiologie und Landwirtschaft und um sechs Anträge zum Inverkehrbringen von Mikroorganismen im Rahmen der Impfstoffherstellung (z.B. Pseudorabies-Impfstoff zur Eliminierung der Fuchstollwut) gehandelt hat. Neuerdings sind im Rahmen der Novel Food-Verordnung auf das RKI weitere Zulassungskompetenzen beim Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Lebensmitteln, die gentechnisch veränderte Organismen (GVO) enthalten, hinzugekommen. In diesem Zusammenhang ging der Redner auch auf die Arbeit der medizinischen Struktur im Zentrum Gentechnologie ein. Diese beschäftigt sich vor allem mit allergologisch-toxikologischen Fragen von Novel Foods und mit mutagenen/genotoxischen Risiken beim Umgang mit Bio- und Gefahrstoffen und auch mit speziellen Fragen des sicheren Einsatzes neuartiger Verfahren der Biotechnologie in der Medizin.

Die Aufgaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte bei der Zulassung und sicheren Anwendung biotechnologischer Arzneimittel und Medizinprodukte

A.G. Hildebrandt, Direktor des BfArM, umriß in seinem Einführungsreferat die vielfältigen fachlichen Zuständigkeiten seines Hauses. Eindrucksvoller Beleg sind die nationalen und insbesondere die europäischen Zulassungszahlen für Arzneimittel verschiedener Indikationsgruppen. So hat das BfArM die fachliche Zuständigkeit für ca. 45 Tausend Präparate, die für den Arzneimittelverkehr in Deutschland zugelassen sind. In den Ländern der Europäischen Union existieren über 150 Tausend Arzneispezialitäten, an deren Prüfung und Überwachung die deutsche Arzneimittelbehörde entsprechenden Anteil hat. Der Marktanteil biotechnologischer Medikamente und innovativer Wirkstoffe hat in den letzten Jahren erfreulich zugenommen. Über das zentrale Zulassungsverfahren bei der europäischen Agentur (EMEA) sind bereits mehr als 400 biotechnologisch hergestellte Arzneimittel registriert worden. Als ein Beispiel für die Klasse der neuen Antisense-Wirkstoffe kann das ophthalmologische Medikament Vitravene® (Fomivirsen) aufgeführt werden, das gegen Cytomegalie-Virusinfektionen des Auges bei AIDS-Patienten eingesetzt wird.

Ein beachtlicher Teil der Arbeitskapazität des Instituts richtet sich auf Aufgaben des Verbraucherschutzes, die sich aus Arzneimittelinteraktionen ergeben. Über die zuständigen Arbeitsgruppen (WPs) der Europäischen Arnzneimittelagentur in London (EMEA) werden dem Fachgremium für Humanpharmaka (CPMP[1]) qualifizierte Entscheidungshilfen zur Verfügung gestellt. Als Mitglieder dieser Gremien haben die Leiter der Arzneimittelbehörden eine hohe Verantwortung für Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität der Medikamente. Die Mitarbeit in Meetings der International Conferences on Harmonization (ICH) dient der Abstimmung der Prüf- und Zulassungsbedingungen für Arzneimittel zwischen Europa, den USA und Japan, damit künftig die Daten aus präklinischen und klinischen Studien gegenseitig akzeptiert werden können. Neue Einsichten über Differenzen im Arzneimittel-Stoffwechsel verschiedener ethnischer Gruppen ergeben sich aus dem methodischen Repertoire der Pharmakogenetik. Die Kenntnisse über therapeutisch relevante Polymorphismen werden zunehmend zur Erklärung von Nebenwirkungen herangezogen. Die Forschungsaufgaben des BfArM konzentrieren sich demzufolge auf molekulare Mechanismen von Arzneimittel-Nebenwirkungen, die zumeist durch Interaktionen im Arzneistoffwechsel (Cyto-

[1] CPMP=Committee on Proprietary Medicinal Products

chrom-P-450 System) verursacht werden und sich u.a. als kardiotoxische Störung der Erregungsleitung des Herzens manifestieren können. Klinisch-pharmakologische Erhebungen aus den USA bestätigen die hohe Zahl an Nebenwirkungs-Meldungen, die durch Arzneimittel bedingt sind und beachtliche gesundheitsökonomische Folgen haben. Laut JAMA (1997/98) sind unter 1000 Krankenhauseinweisungen drei bis vier Patienten von schwerwiegenden oder sogar tödlichen Arzneimittelnebenwirkungen betroffen. Die durch Arzneimittel verursachte ökonomische Schadenssumme läßt sich in den Vereinigten Staaten auf 136 Milliarden Dollar im Jahr hochrechnen, und in der Mortalitäts-Statistik sind die „Adverse Drug Reactions" (ADR) dabei, den vierten Platz unter den führenden Todesursachen einzunehmen.

Transgene Tiermodelle

Einsatz transgener Tiermodelle in der medizinischen Forschung und Ergebnisse aus der molekularen Pharmakologie

F. Theuring vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Charité eröffnete die Serie wissenschaftlicher Beiträge. Nachdem im Rahmen des Human Genome Projekts eine beachtliche Zahl von Genen sequenziert worden ist, wird es jetzt erforderlich, ihre Funktion aufzuklären. Am Beispiel des Endothelingens, das als Neuropeptid aus 21 Aminosäuren besteht und das als Vasokonstriktor fungiert, lassen sich ausgedehnte Homologien zwischen verschiedenen Säugerspezies feststellen. Eine wichtige Rolle in der Funktionskette spielt das Endothelin-Converting Enzym, dessen Promotor mit einem Reportergen der Maus verknüpft werden kann. Dieses transgene Tiermodell ist geeignet, den Pathomechanismus beispielsweise der renalen Insuffizienz aufzuklären und bietet Gelegenheit, die Funktion spezifischer Transkriptionsfaktoren zu studieren. Die funktionelle Bedeutung der NO-Synthetase kann im Endothelin-Modell sehr gut dargestellt werden. Das kann im Rahmen von gentherapeutischen Studien genutzt werden, wenn präklinisch die kardiovaskuläre Wirksamkeit des Therapieansatzes demonstriert werden soll.

Neue transgene Tiermodelle in der immunologischen Grundlagenforschung

K. Pfeffer präsentierte einen Überblick über die Entwicklung von in-vivo-Modellen zur Genexpression. Am Beispiel der knock-out-Maus demonstrierte er zugleich die experimentellen Möglichkeiten, die ein solches Tier-Modell für die Bearbeitung immunologischer Fragestellungen eröffnet. Die Technik basiert auf der homologen Rekombination von DNA in embryonalen Mäuse-Stammzellen (ES-Zellen). Beim konventionellen Inaktivierungsverfahren wird ein Gen ausgeschaltet, indem in ein kodierendes Exon gezielt eine Markergen-Kassette eingefügt wird. In der Regel handelt es sich um eine Neomycin-Resistenzgen-Kassette, die über einen eigenen Promotor verfügt. Nach erfolgreicher Keimbahntransmission der mutierten ES-Zellen lassen sich so Mäuse etablieren, bei denen ein Allel des Zielgens inaktiviert ist. Durch Kreuzung der Tiere werden dann homozygote Mutanten erzeugt. Mit diesen knock-out-Modellen kann eine spezifische Genfunktion in ihrer Auswirkung auf den Gesamtorganismus untersucht werden.

Bei den neuentwickelten konditionellen Verfahren wird angestrebt, Gene gewebsspezifisch auszuschalten und/oder sie induzierbar zu erhalten. Dies kann durch den Einsatz bestimmter Rekombinationssysteme (CRE/loxP) erreicht werden. Gene oder Gensegmente werden in ES-Zellen der Maus durch sogenannte loxP-Motive flankiert. Nach der Etablierung solcher Zielgene können andere Mäuse eingekreuzt werden, die in ihrem Genom die CRE-Rekombinase enthalten. Je nach Wahl des Promotors wird ein bestimmtes Targetgen zu einem bestimmten Zeitpunkt oder in einem bestimmten Zelltyp spezifisch inaktiviert. Andererseits wird es durch Verwendung dieses Systems möglich, im Gesamtorganismus zu definierten Zeitpunkten Gene selektiv einzuschalten, indem loxP-flankierte Translationsstops als Schalter benutzt werden. Für das Verständnis von Genfunktionen und zur Aufklärung des molekularen Pathomechanismus von genetischen Erkrankungen können diese Modelle einen wichtigen Beitrag leisten. Sie dienen zugleich der Erprobung neuartiger Therapiestrategien wie der somatischen Gentherapie.

K. Pfeffer
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU München, Trogerstraße 9, D-81675 München

M. Lipp
Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, D-13122 Berlin

Gentechnik in der Pharmakologie und Pharmazie

Übersicht über Ergebnisse der klinischen Pharmakogenetik und Erfahrungen bei der Anwendung von Genchips

Zunächst verdeutlichte I. Roots die Signifikanz von Single Nucleotide Polymorphisms (SNIPs) für die medikamentöse Therapie und zeigte die Möglichkeit von individuellen Therapieansätzen auf der Grundlage von Genchips auf. Die Arzneimittelprüfung in ethnisch differenten Populationen, wie in Asien und Europa, hat beim Cytochrom 2D6 signifikant verschiedene Anteile von „slow and fast metabolizern" ergeben. Bei Untersuchungen, beispielsweise zur therapeutischen Breite von Neuroleptika, ist in der japanischen Bevölkerung ein erstaunlich hoher Anteil schneller Metabolisierer bekannt geworden. Die Selektivität der Biotransformation von Arzneimitteln mit Hilfe bestimmter Isoenzyme von Phase I- oder Phase II-Reaktionen spiegelt sich auch in kritischen Interaktionen bei der Kombinationstherapie mit Medikamenten wider. Nebenwirkungen durch die kompetitive Hemmung eines abbauenden Enzyms können so bereits prognostiziert werden, so daß der behandelnde Arzt sie als Risiken unbedingt kennen muß.

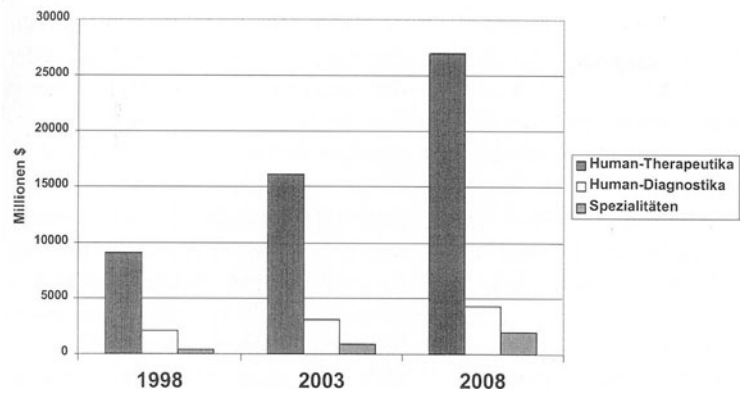


Abb. 1 ▲ **Entwicklung der Biotechnologie-Produktion. Die Prognose basiert auf Umsatzdaten des U.S.-Marktes im Jahre 1998. Die Säulen-Darstellung hebt die biotechnologisch hergestellten Arzneimittel hervor (Therapeutika und Diagnostika). I n den führenden westeuropäischen Ländern (D, GB, F, NL) wird ein identischer Wachstumstrend registriert. (Quelle: Tab.-Material aus dem InterNet (www.biotech-nav.com/outlook))**

Von klinischer Bedeutung ist nach Auffassung des Referenten auch die Eigenschaft der Induktion, die über eine de-novo-Synthese des Enzymproteins bewirkt wird. Beim Omeprazol und den Benzimidazol-Homologen geht der Hauptweg des Metabolismus zwar über die 2C19-Subspezies des Cytochroms P-450, die Induktion erfolgt jedoch an den Formen 1A und 1B. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der Giftung bestimmter Fremdstoffe über ihre metabolische Aktivierung, wie das von Kanzerogenen und ihren ultimaten Wirkformen bekannt ist. Aus diesem Zusammenhang ergeben sich Relationen zwischen der genetischen Disposition eines Individuums und einem potentiellen kanzerogenen Risiko, das bei entsprechender Exposition entstehen kann. Verschiedene Untersucher haben eine Korrelation zwischen der Genese des Blasenkarzinoms und Polymorphismen in der Aktivität der N-Acetyltransferasen hergestellt.

Zum Stand der Entwicklung und Produktion gentechnisch hergestellter Arzneimittel

Einen detaillierten Überblick zur aktuellen Markt- und Entwicklungssituation biotechnologisch hergestellter Arzneimittel gab A. Barner, Boehringer Ingelheim. Für die Entwicklung der Biotechnologie in Deutschland ist in den letzten Jahren – weltweit und namentlich in Europa – ein optimistischer Trend zu erkennen (Abb. 1). Qualitätsaspekte spielen bei Biotechnologika, die als Generika aus dem Patentschutz entlassen werden, sicherlich eine noch größere Rolle, als bei anderen innovativen Arzneigruppen. Von einem endogenen Stoff, wie der Aminosäure L-Tryptophan würde man eigentlich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen erwarten. In höherer Dosierung verfügt L-Tryptophan jedoch über hypnotische und neuroleptische Eigenschaften. Aus den Nebenwirkungsmeldungen zum „Eosinophilen Myalgie-Syndrom" (EMS), das sich tragischerweise als Folge gentechnischer Manipulationen bei der Herstellung des L-Tryptophans ereignete, mußten alle Beteiligten Lehren ziehen. Das galt sowohl für die Zulassungsbehörden, die verordnenden Ärzte als auch für die Hersteller, die auf strikte Einhaltung der GMP-Regularien zu achten haben. Im Falle des L-Tryptophans handelte es sich um einen minimalen Verunreinigungsanteil von 0,4% im Endprodukt, der als chromatographischer peak „E" bekannt geworden ist. Dennoch waren einige Todesfälle in den USA zu beklagen, wobei die kardialen und pulmonalen Symptome ausschlaggebend für die Prognose waren. Seitdem wird das „Impurity"-Profil bei der Zulassung eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels als kritischer Faktor beachtet.

I. Roots
Institut für Klinische Pharmakologie der Charité, Schumannstraße 20–21, D-10177 Berlin

U. Kleeberg
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10–11, D-13535 Berlin

Gentherapie (Somatischer Gentransfer/ Keimbahntherapie?)

Somatische Gentherapie

K. Burger führte in das Sachgebiet ein. Als verantwortlicher Leiter für die multizentrische Gentherapie-Studie zu einem häufigen Hirntumor, dem Glioblastoma multiforme, konnte er von den Erfahrungen berichten, die Novartis als Initiator der klinischen Prüfung gesammelt hat. Insbesondere in den Fragen der Vektorsicherheit und des Patientenmonitoring hat der Sponsor Schrittmacherfunktionen erfüllt. Entscheidende Informationen betreffen den Transfer des therapeutischen Gens (Thymidinkinase), die vektorproduzierenden Helferzellen und die Aktivierung des Prodrugs Ganciclovir. Für das Design künftiger Protokolle zur somatischen Gentherapie sind die gewonnenen Erkenntnisse von hohem Wert. Der Nachweis einer signifikanten klinischen Wirksamkeit bleibt problematisch, insbesondere wenn es sich um die Auswahl von Patienten mit einer lebensbedrohlichen Tumorerkrankung handelt. Als Orientierungsschwerpunkte in der Gentherapieforschung gelten weiterhin die Konsequenzen, die der Varmus-Bericht (NIH) aus seiner kritischen Analyse zieht: in erster Linie muß die Effizienz des Gentransfers und der eingesetzten Vektoren verbessert werden. Weitere Ressourcen liegen in der verstärkten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Grundlagenforschern und klinischen Pharmakologen.

Überblick über den derzeitigen internationalen Stand der Entwicklung der Gentherapie und ihre Perspektiven

In seinem Einführungsvortrag stellte Th. Blankenstein vom MDC (Max-Delbrück-Zentrum) diese kausale Therapieform als Disziplin einer Molekularen Medizin heraus. Bei der Klärung der Pathogenese als auch bei den Therapieprinzipien orientiert sich die somatische Gentherapie an den Methoden der Molekularbiologie. Der Schwerpunkt der klinischen Anwendung liegt beim Max-Delbrück-Zentrum in der Applikation immunologischer Wirkprinzipien. Tumorantigene können zur Induktion der Immunantwort gegenüber Tumorzellen genutzt werden. Die nachfolgende Tabelle gibt in aktualisierter Form die Gentherapie-Protokolle wider, die weltweit vorliegen (Tabelle 1:Wiley/GenTher – Protokolle).

Erfahrungen bei der Entwicklung neuer Vektorsysteme

K. Cichutek vom PEI stellte die internationalen Bemühungen zur Optimierung der verschiedenen Vektorstrategien und die Erfahrungen seiner Arbeitsgruppe mit Retroviren dar, die neben ihrer Effizienz auf selektive Targets ausgerichtet werden können. Neben der Effizienz des Gentransfers spielen Sicherheitsaspekte, die für Patienten, Kontaktpersonen und Umwelt vom viralen Vektor ausgehen könnten, im Rahmen klinischer Prüfungen eine entscheidende Rolle. Ein lückenloses und zuverlässiges Patientenmonitoring mit geeigneten Parametern liegt auch im Fachinteresse des PEI, das wichtige nationale Beratungs- und Zulassungsaufgaben in Funktionsteilung mit dem BfArM wahrnimmt (Abb. 2: Vektoren).

Der klinische Einsatz der Gentherapie in der Onkohämatologie unter Berücksichtigung der Richtlinien der Bundesärztekammer

Als Vorsitzender der Kommission für somatische Gentherapie bei der Bundesärztekammer (BÄK) schilderte Ch. Huber die wesentlichsten Verfahrensaspekte und ethischen Probleme, denen sich die etwa 15 Mitglieder eines Gremiums aus Klinikern und Naturwissenschaftlern gegenüber sehen. Nach dem Arzneimittelgesetz – AMG (§§ 40 ff) erfordert die klinische Prüfung ein entsprechendes Ethikvotum, das der Vorlage bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI, je nach Sachlage lt. § 77) unbedingt beizufügen ist. Auch bei einem Ethikvotum der nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission kann sich das zuständige Bundesinstitut innerhalb von sechs Wochen eine eigene Sachentscheidung zur klinischen Prüfung vorbehalten. Herausragende Bedeutung bei der Prüfung neuartiger Gentherapie-Verfahren durch die Zentrale Kommission der Bundesärztekammer (BÄK) haben Aspekte der Vektorsicherheit, des Gentransfers, der Genexpression und der Art des therapeutischen Ansatzes. Die bisherigen Antragseingänge bei der Kommission beliefen sich durchschnittlich auf ein Protokoll pro Monat. Die Bearbeitungszeiten sollten unter drei Monaten liegen. Eine Anhörung der jeweiligen Experten gehört zur Begutachtungsprozedur. Die Antragsteller für eine klinische Studie kommen überwiegend aus der pharmazeutischen Industrie, zunehmend treten auch akademische Arbeitsgruppen mit der Möglichkeit zur GMP-gerechten Herstellung von Gentherapeutika mit ihren Protokollen an die zentrale Ethikkommission heran.

Gentherapeutische Studien und klinische Protokolle in Deutschland, Gentherapie-Register und die Rolle der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gentherapie

Als klinischer Onkologe und Vorsitzender der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gentherapie (DAG-GT) hat B. Doerken von der Robert-Roessle-Klinik der Charité in seinem Beitrag die Schlußfolgerungen vorgetragen, die sich aus der multizentrischen Studie zur Gentherapie des Glioblastoma multiforme ergeben haben. Nach der vergleichenden Behandlung von über 200 Patienten war die klinische Überlegenheit des Gentherapieansatzes nicht sicher zu belegen. Ein dringliches Anliegen der Arbeitsgemeinschaft ist die Erstellung einer zentralen Datenbank für die laufenden klinischen Protokolle. Zur Zeit sind 28 klinische Studien an deutschen Universitätskliniken in der Bearbeitung. Der Prüfplan wird in der Regel von der lokalen Ethikkommission an die zentrale Kommission „Somatische Gentherapie" bei der BÄK weitergeleitet und dort fachlich entschieden. Mit diesem Ethikvotum erfolgt die Vorlage des präklinischen Studienmaterials mit dem Design der klinischen Prüfung bei dem zuständigen Bundesinstitut (BfArM oder PEI). In einigen Versuchen dient das transferierte Gen als Marker, um so die Her-

Tabelle 1
Aktueller Stand der weltweit registrierten klinischen Prüfungen in der somatischen Therapie

Indikationen	Protokolle		Patienten	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Krebstherapie	240	63,2	2166	68,3
Genmarkierung	41	10,8	277	7,2
Gesunde Kontrollpersonen	2	0,5	6	0,2
Infektionskrankheiten	31	8,2	412	13
Monogene Erbkrankheiten	53	13,9	296	9,3
Varia	13	3,4	66	2,1
Summe	**380**	**100**	**3173**	**100**

Quelle:http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/diseases.html

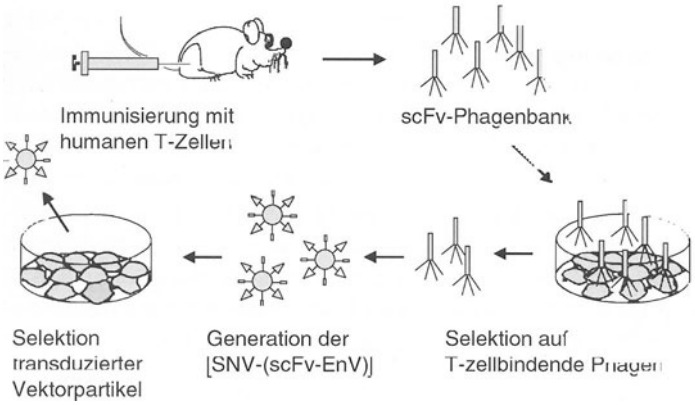


Abb. 2 ▲ **Entwicklung geeigneter Zelltargeting-Vektoren für den effizienten Gentransfer in humane T-Zellen. Die retroviralen Vektoren vom Typ „SNV-(scFv-Env)" müssen noch spezifische Tests durchlaufen, um eine Differenzierung zwischen Ziel- und Nichtzielzellen und die Abwesenheit vermehrungsfähiger Retroviren unter klinischen Bedingungen sicherzustellen**

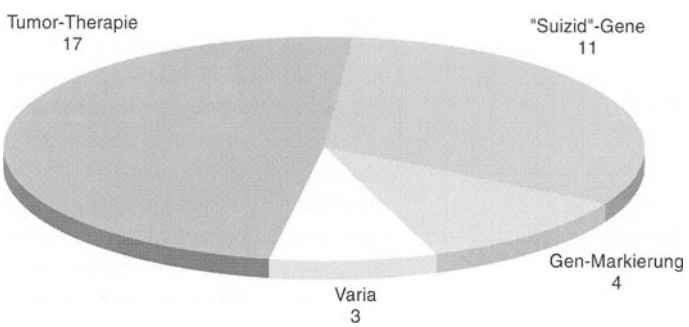


Abb. 3 ▲ **Übersicht der klinischen Protokolle zur somatischen Gentherapie, die gegenwärtig in Deutschland laufen. Nach den Angaben der DAG-GT (und mit Unterstützung von Fr.Dr. F. Rosenthal) wurde die Zuordnung der klinischen Studien in vier Indikationsgruppen vorgenommen. Eine Datenbank für die Registrierung und gemeinsame Nutzung aller relevanten Studiendaten wird am MDC in Berlin installiert**

kunft klinischer Rezidive besser identifizieren zu können.

Erfahrungen bei der klinischen Prüfung von Biotechnologika und Gentherapeutika nach dem Arzneimittelgesetz

Als Vertreter des BfArM für den Bereich Molekulare Medizin stellte U. Kleeberg in seinem Referat die „Erfahrungen bei der klinischen Prüfung von Biotechnologika und Gentherapeutika nach dem Arzneimittelgesetz" dar, die die Bundesinstitute in der gemeinsamen Mitwirkung in der Bund-Länder-Arbeitgruppe Somatische Gentherapie 1997 sowie in nationalen und europäischen Beratungen gesammelt haben. Die Regelung nach dem AMG folgt dem Vorgehen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und orientiert sich an der prinzipiell analogen Situation der biotechnologischen Wirkstoffe, die bei der FDA ebenfalls von der gleichen Abteilung, dem Center for Biological Evaluation and Research (CBER) bewertet und entschieden werden. Anhand einiger typischer klinischer Therapie-Beispiele, wie Glioblastoma multiforme, Mukoviszidose und soliden Tumoren, wie dem Mamma-Karzinom, wurden je nach spezifischen Besonderheiten des Vektors, der klinischen Indikation und des Nutzens effizienter Kombinationen mit Chemotherapie sowie chirurgischen Primärmaßnahmen die Erfolgsaussichten des Therapieansatzes verbessert. Die Bundesinstitute PEI und BfArM beraten Antragssteller und Forschungsgruppen mit innovativen Prinzipien durchaus in einer gemeinsamen wissenschaftlichen Beratung, in die ihre wissenschaftlichen Aktivitäten einfließen. Das Prinzip der metabolischen Aktivierung von Chemotherapeutika mit spezifischen Formen des CYP-450-Systems spielt für die Behandlung solider Tumoren eine zunehmende Rolle und wird aus den wissenschaftlichen Erfahrungen des BfArM aktiv in die Beratungsleistung eingebracht (Abb. 3: GenTher-Protokolle/D).

Ch. Huber
III. Medizinische Klinik, Hämatologie/Onkologie, Langenbeckstraße 1, D-55131 Mainz

K. Burger
Novartis Pharma, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg

Moderne zellbiologische Verfahren der Transplantationsmedizin

Hämatologische Stammzellen

Stand der Entwicklung der Blutstammzell-Transplantation – Methodische Möglichkeiten und praktische klinische Erfahrungen

L. Kanz von der Abteilung Innere Medizin II der Universität Tübingen sprach als erster in dieser Sektion. Nach kurzer Darstellung der derzeit verfügbaren methodischen Möglichkeiten zur Gewinnung von CD34-Zellen (Stammzellen und frühe Progenitorzellen) ging der Onkohämatologe auf Manipulationen zur in vivo- und ex-vivo-Expansion der Blutstammzellen unter Einsatz von Zytokinen ein. Insbesondere widmete er sich der autologen Transplantation mit ihren Gefahren der Tumorzellkontamination und des Relapses, der Transplantation bei Autoimmunkrankheiten (z.B.

Sklerodermie mit systemischer Organbeteiligung) sowie der allogenen Transplantation von Stammzellen des peripheren Blutes (PBSC) bei verschiedenen hämatologischen Tumorerkrankungen, insbesondere Leukämien. Die methodische Durchführung, Probleme und Risiken sowie die bisherigen positiven klinischen Erfahrungen wurden eingehend besprochen. Ein entscheidender Vorteil der Transplantation von PBSC gegenüber der Knochenmarktransplantation ist die schnellere Regeneration der Hämatopoese nach erfolgter hochdosierter Chemotherapie (10 bis 14 Tage anstatt 15 bis 20 Tage), was wegen des Zeitgewinns für die Beherrschung von schweren Infektionen bedeutungsvoll ist. Wie bei der Knochenmarktransplantation, so ist auch bei der Stammzellentransplantation von Material haploidenter Spender eine T-Zellen-Depletion unabdingbar, ansonsten ist mit Komplikationen im Sinne der schweren Graft-versus-host-Reaktion zu rechnen. Bei schweren Immundefizienzen kann speziell bei Kindern eine dosierte Rückgabe von Spender-T-Lymphozyten (modulierte Immuntherapie) sinnvoll sein. An der weiteren methodischen Verbesserung der Verfahren der peripheren Stammzellentransplantation wird intensiv gearbeitet, wobei künftig auch gen- und immuntherapeutische Aspekte in den Vordergrund rücken werden.

Methodische Erfahrungen bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen im Blutspendewesen

In dem den Vortrag von Kanz verfahrenstechnisch ergänzenden Beitrag stellte B. Kubanek von der Blutspendezentrale Ulm des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg zunächst die historischen Meilensteine dieses seit den 80er Jahre sich entwickelnden speziellen hämatologischen Behandlungsverfahrens heraus, wobei er einleitend die Initiative des an der Teilnahme dieses Workshops verhinderten Ulmer Pathophysiologen T.M. Fliedner in anerkennender Weise hervorhob. Die technischen Manipulationen zur Gewinnung von PBSC aus Spenderblut mittels Leukapherese wurden ebenso beschrieben und erläutert, wie die qualitätssichernden Maßnahmen gemäß GMP, Richtlinien der Bundesärztekammer, Transfusionsgesetz und Arneimittelgesetz. Seine Kritik an der Pharmaindustrie bezüglich der unzureichenden Versorgung mit Zytokinen und Wachstumsfaktoren wurde in der anschließenden lebhaften Diskussion aufgegriffen, die auch zu erklärenden Stellungnahmen der anwesenden Vertreter der Pharmaunternehmen (T. Strohmeyer, Bristol-Myers & Squibb München; K. Burger, Novartis Pharma) führten, wobei wegen der hohen Entwicklungs- und Produktionskosten auch kommerzielle Gesichtspunkte und kassenärztliche Restriktionen zur Debatte gestellt wurden.

B. Dörken
Robert-Rössle-Klinik der Charité, Lindenberger Weg 80, D-13122 Berlin

R. Seitz
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, D-63225 Langen

Embryonale Stammzellen und fötale Gewebe

Keimzellen und embryonale Stammzellen – Neue Methoden in der Biologie und Medizin

Den ersten Vortrag zu diesem Komplex hielt R. Balling selbst. Ausgehend von dem Wunsch der Vorredner nach ausreichender Verfügbarkeit von Stammzellen und von zellwachstumsanregenden und Pluripotenz-erhaltenden Zytokinen berichtete der Referent in seinem Grundlagenbeitrag über tierexperimentelle Untersuchungen in der Stammzellbiologie zur Entwicklung von in vitro-Kultivierungssystemen. Dabei bezog er sich – an Beispielen demonstriert – auf internationale, eigene und Kooperationsstudien unter Einsatz gentechnischer Verfahren. Das Ziel der künftigen Forschungen besteht seines Erachtens darin, Stammzelldifferenzierungs- und -Erhaltungs-Gene unter Anwendung von Genchips, Expressionsprofiling und computergestützten Dateninterpretationen zu identifizieren und gentherapeutische Ansatzpunkte zu eruieren. Knock-out-Methoden, Experimente zur Insertionsmutagenese, Ethyl-Nitroso-Urea (ENU)-Mutagenese, Keimzellen-Manipulationen und die Ovarial- und Oozytentransplantation waren Stichpunkte seiner in die Zukunft weisenden Experimentalvorstellungen zur Gewinnung von Stamm- und Keimzellen für die praktische Anwendung in der Medizin.

Wege zur fötalen Gentherapie

Im anschließenden Vortrag stellte Ch. Coutelle vom St. Mary's Hospital (Medical School London) das Prinzip des bisher nur tierexperimentell durchgeführten Verfahrens der Einschleusung eines Gens in Körperzellen von Föten vor, das besser als pränatale Gentherapie bezeichnet werden sollte. Es handelt sich um einen sehr jungen, gegenwärtig rein experimentellen Ansatz zur kausalen Behandlung von pränatal diagnostizierten Erbkrankheiten und möglicherweise auch von in utero erworbenen Infektionskrankheiten, wie AIDS, Hepatitis B, Röteln und Toxoplasmose. Nach Auffassung des Referenten weist vieles darauf hin, daß in der Phase des Wachstums in utero der Fötus rekombinante DNA viel besser aufzunehmen vermag und dabei wesentlich geringere Immunreaktionen gegen Vektor oder Genprodukt entwickelt als zu irgendeinem anderen Zeitpunkt. Geringere Vektormengen könnten größere Effekte bewirken und mit dem Wachstum des transfizierten Föten kann eine Vermehrung genetisch modifizierter Zellen einhergehen. Gentherapie in utero würde deshalb auf die besten Voraussetzungen treffen, eine andauernde Expression des therapeutischen Genproduktes zu erreichen. Die Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik, die den Einsatz von minimalinvasiven Genapplikations-Techniken unterstützen kann, sowie eine Reihe von erfolgreichen Gentransferexperimenten an Tierföten haben wachsendes Interesse am Verfahren der pränatalen Gentherapie geweckt. Gewissenhafte Studien zu den Vektoren, zu den Applikationsarten (direkter Gentransfer, ex-vivo-Methodik) und zum Zeitpunkt des Eingriffs

(im günstigsten Fall nach dem ersten Schwangerschaftstrimester) sind noch erforderlich, um seine Effizienz an Tiermodellen zu prüfen und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen (Infektionen des Föten, der Mutter oder Keimbahnaffektion) festzustellen. Erst danach sollten Studien an menschlichen Föten vorgenommen werden, so daß nicht vor dem Jahre 2002 mit ersten klinischen Prüfungen zu rechnen ist.

Bioreaktorsysteme für Stammzellen und Hepatozyten zur Leberersatztherapie

Der dritte Beitrag von J. Gerlach aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums der Charité, mit dem Thema: „Bioreaktorsysteme für Stammzellen und Hepatozyten zur Leberersatztherapie" leitete bereits zum nächsten Teilkomplex über. Bei diesen In-vitro-Kultivierungsverfahren für den Einsatz in der klinischen Praxis handelt es sich um Formen einer hybriden Gewebeersatztherapie. Auf der Basis eines künstlichen Hohlraummembransystems wird ein sogenannter Bioreaktor mit bestimmten Zellinien aus Leber oder Knochenmark geschaffen. Der vom Arbeitsteam der Charité 1996 entwickelte Leberzellreaktor, in dem ein Netzwerk von verschiedenartigen Leberzellen mit Bildung echter Lebergewebsstrukturen einschließlich kapillärer Sinusoide gezüchtet wurde, ist bereits bei acht Patienten mit akuter Leberinsuffizienz, vor allem nach Knollenblätterpilz-Vergiftung, erfolgreich eingesetzt worden. Dabei benutzt man Leberzellen von unter SPF-Bedingungen aufgezogenen Schweinen, die als Überbrückungssysteme vitale Funktionen der Leber übernehmen. Es wird eine normale Regeneration der erkrankten Leber abgewartet oder es muß anschließend eine allogene Lebertransplantation erfolgen. Der Bioreaktor enthält bis zu 30% der Zellmenge einer menschlichen Leber. Nach Aussagen des Referenten haben bisher weder Komplementaktivierungen stattgefunden, noch sind Infektionen mit porcinen Erregern beobachtet worden. Weitere Studien sind für die methodische Optimierung erforderlich.

T. Strohmeyer
Bristol-Myers & Squibb, Volkartstraße 83,
D-80632 München

R. Balling
GSF-Forschungszentrum, Ingolstädter
Landstraße 1, D-85764 Neuherberg

Andere zellbiologische Transplantationsverfahren und Tissue-Engineering

Experimentelle und klinische Erfahrungen bei der Inselzelltransplantation

Als erster Redner sprach R.G. Bretzel von der III. Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Giessen zum Thema „Experimentelle und klinische Erfahrungen bei der Inselzelltransplantation". Wegen der gesundheitspolitischen Bedeutung seien die von ihm als Präsidenten der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in der Einleitung seines Beitrages mitgeteilten aktuellen Daten zur Volkskrankheit Diabetes mellitus hier kurz vorangestellt: In Deutschland leben zur Zeit vier Millionen Diabetiker, 3,8 Mio. leiden am Typ II mit einer Insulinresistenz. Aufgrund der angiopathischen Organfolgeschäden, wie an den Nierengefäßen, sind bei 13 000 Patienten in der BRD Dialysebehandlungen notwendig und jedes Jahr kommen 4000 neue hinzu. Der Kostenaufwand beträgt etwa. 65 000 DM pro Patient und Jahr. Sieben- bis achttausend Diabetiker erblinden jährlich infolge einer Retinopathie, und bei 28 000 Diabetikern sind wegen der diabetischen Gangrän Gliedmaßenamputationen erforderlich. In den USA werden heute allein 18% des gesamten Gesundheitsbudgets für die Behandlung des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen aufgebraucht.

Wenn auch die hier zur Debatte stehende Methode der Inselzelltransplantation nur für die etwa 200 000 in Deutschland lebenden Diabetiker des Typs I infrage kommt, so habe die Entwicklung eines kausalen Behandlungsverfahrens allein schon eine Berechtigung. Die drohenden Gefahren der Hypoglykämie und Stoffwechselentgleisungen sowie die genannten Organfolgeschäden, die unter langdauernder Insulinsubstitution entstehen, sind weitere schwerwiegende Gründe. Bretzel ging dann auf seine Erfahrungen bei der Lang- und Kurzzeitkultivierung und auf die Mikro- und Makroverkapselung des Zellverbandes ein, der aus allogenen oder xenogenen Langerhans'schen Inseln gewonnen wird. Dabei schilderte er die in tierexperimentellen Voruntersuchungen optimierte Transplantationstechnik. Durch Konditionierung und eine begleitende immunsuppressive Langzeittherapie wird die Abstoßungsreaktion gegen die transplantierten Zellen verhindert. Das Giessener Zentum findet mit seinem Inselzell-Transplantationsprogramm für diabetische Patienten weltweit Beachtung. Die in den bisherigen klinischen Studien gesammelten Erfahrungen geben durchaus Anlaß zum Optimismus.

Moderne Entwicklungen beim Tissue-Engineering in der Herz- und Gefäßchirurgie

Die beiden nächsten Beiträge beschäftigten sich mit neuen zellbiologischen Entwickungen in der Herz- und Gefäßchirurgie: R. Sodian vom Deutschen Herzzentrum Berlin referierte über „Moderne Entwicklungen beim Tissue-Engineering in der Herz- und Gefäßchirurgie". Um die Qualität künstlicher Herzklappen und Gefäße aus Kunststoffen zu verbessern, die Biokompatibilität zu gewährleisten und die Haltbarkeit zu erhöhen, werden in verschiedenen Ländern (in Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Technikern und Biologen) experimentelle Arbeiten durchgeführt, die sich auf Verfahren des hybriden Gewebeersatzes stützen. Sodian hat längere Zeit in einer solchen Arbeitsgruppe am Department of Cardiac Research in Children's Hospital der Harvard Medical School in Boston/USA mitgewirkt. Ausgehend von einem bakteriell synthetisierten Polyhydroxylalkanoid (PHA) entwickelte die Arbeitsgruppe ein dreidimensionales Klappengerüst, das mit

autologen vaskulären Zellen besiedelt und pulsatilem Druck ausgesetzt wurde. Elektronenoptisch konnte festgestellt werden, daß die vaskulären Zellen anhaften und dabei eine glatte Endotheloberfläche bilden. Sie wandern sogar in das poröse Polymersystem ein. In der Bostoner Arbeitsgruppe sind resorbierbare polymere Gefäßgerüste hergestellt worden. Mit einem Bioreaktor ist das zellbesiedelte Polyglykolsäuregerüst so konditioniert worden, daß sich das Polymer bereits in-vitro resorbiert hat. Am Schafsmodell wurden erste autologe Konduits in Pulmonalisposition erfolgreich getestet.

Beschichtung von Koronarprothesen mit autologen Endothelzellen

In seinem Beitrag berichtete H.R. Laube von der Klinik für Vaskuläre Chirurgie der Charité über eigene erfolgreiche klinische Ergebnisse an 13 Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit. Diesen Patienten wurden Polytetrafluoräthylen (PTFE)-Gefäßprothesen, deren Lumina mit einer 4 mm dicken autologen Endothelzellenlage beschichtet wurden, als Bypass implantiert. Aus Hautvenensegmenten stammende Gefäßendothelzellen (EC) wurden kultiviert und nach Vorbeschichtung des Prothesenlumens mit Fibrinkleber und Fibroblastenwachstumsfaktor zur Auskleidung der Gefäßprothese angeregt. In einem Nachbeobachtungszeitraum von maximal 3[[onehalf]] Jahren (Mittelwert 27,5 Monate) sind alle Patienten beschwerdefrei. 17 von 19 implantierten Gefäßprothesen wurden angiographisch als offen verifiziert. Es zeigten sich glatte Wandverhältnisse ohne Unregelmäßigkeiten. Angioskopisch waren die intraluminalen Wandbezirke frei von sichtbaren Auflagerungen oder Gerinnselbildungen. Der Referent zog am Ende seines Vortrages den Schluß, daß die C-besiedelten PTFE-Gefäßprothesen als Koronar-Bypass durchaus eine Alternative bei Patienten darstellen, für die eine autologe Transplantation der Arteria thoracica oder der Vena saphena für eine Revaskularisierung nicht zur Verfügung stehen.

C. Hammer
Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 15, D-81366 München

R. Hetzer
Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Xenotransplantation

Der Teilkomplex Xenotransplantation bot zu den drei Kardinalfragen der Organübertragung von transgenen Tieren fundierte Beiträge. An erster Stelle steht hier die Prävention der primären Abstoßungsreaktion, die Funktionsfähigkeit des transplantierten Organs, gefolgt von der mikrobiologischen Sicherheit, die insbesondere porcine endogene Retroviren und noch unbekannte Viren des Spendertieres betrifft.

The Immune Basis of Xenotransplantation and Trends in International Development

D.J.G. White hat mit seinem Cambridger Unternehmen Imutran in Zusammenarbeit mit Novartis die immunologischen Herausforderungen bei der Xenotransplantation angenommen. In seinem Beitrag schilderte er die experimentellen Grundlagen und bisherigen praktischen Ergebnisse, die sich zur Zeit noch im Stadium tierexperimenteller Untersuchungen befinden. Durch ein humanisiertes Komplement-Gen (h DAF – human Decay Accelerating Factor) wird eine Tolerierung des Transplantates durch den Empfänger erreicht, so daß die Situation im Hinblick auf eine frühe Abstoßung (hyperakute Rejektion durch Komplement-Aktivierung) mit einer allogenen Transplantation von einem menschlichen Spender verglichen werden kann. Dabei wird das xenogene Nieren-Transplantat von einem transgenen Schwein mit definiertem pathogenem Keimspektrum gewonnen.

Die Problemlage der Xenotransplantation von Organen transgener Spenderschweine ist im Wesentlichen also durch das potentielle Risiko geprägt, das von endogenen porcinen Viren oder von akzidentellen unbekannten Viren ausgeht. Die britische Forschergruppe von Imutran/Novartis hat die Verfügbarkeit xenogener Nieren-Transplantate über eine „Humanisierung" des DAF-Gens beachtlich vorangebracht. Vor dem Beginn klinischer Prüfungen sind allerdings noch offene Fragen der Aktivierung endogener Retroviren zu klären und die Gefährdung durch bisher unbekannte porcine Viren auszuschließen. White gab ein beeindruckendes Bild von der Verbindung der immunologischen Grundlagenforschung mit den Strategien des Gentransfers und der erfolgreichen Etablierung transgener Tiere. Einen wichtigen Aspekt der Therapie wird die effiziente immunsuppressive Begleittherapie bilden. Aus den internationalen Erfahrungen mit Hauttransplantaten, Inselzell-Transplantationen und den Milzübertragungen von Schweinen, die sich zwischenzeitlich auf insgesamt 160 Berichte belaufen, können Lehren zur Risikobeurteilung gezogen werden. Die späte Phase der vaskulären Rejektion bleibt als Herausforderung zu beachten. Mit der Bereitstellung von xenogenen Spenderorganen könnte künftig vermieden werden, daß bei den auf den Wartelisten für eine Nierentransplantation stehenden Patienten jedes Jahr eine beträchtliche Zahl von Todesfällen zu beklagen sind. Ein sorgfältiges Patienten-Monitoring wird in jedem Falle zu empfehlen sein!

Allotransplantation von Organen

In einem angemeldeten Diskussionsbeitrag schilderte V. Daniel vom Institut für Immunologie der Universität Heidelberg die gesammelten Erfahrungen bei der Allotransplantation von Organen. Dabei lenkte er das Hauptaugenmerk auf die drei Typen der Rejektionsreaktion: die hyperakute, die akute (vaskulär bedingte) und die chronische. Das Risiko präoperativ existierender Antikörper wird durch Kreuzproben erkannt. Die von dem Transplantat induzierten zellulären und humoralen Abwehrmechanismen sind vor allem auf die HLA-Merkmale zurückzuführen. Antikörperkomplexe an den Endothelien des Transplantates führen zu permanenten Entzün-

dungsreaktionen mit bindegewebiger Organisation der Gefäßintima mit anschließender Stenosierung. Damit ist der Verlust des Transplantates über eine chronische Abstoßungsreaktion programmiert. HLA-identische Spenderorgane von Verwandten erbringen eine um 12% verbesserte Überlebenschance, im Vergleich mit einer transplantierten Leichenniere ergibt sich sogar ein 21%-iger Vorteil. Die Situation ist zwischen Erst- und Retransplantation nicht signifikant verschieden. Damit ist der Erwartungshorizont charakterisiert, wie er für die Xenotranstransplantation entsteht, die durch „Humanisierung" kritischer Gene bestenfalls das Leistungsniveau der Allotransplantation erreichen kann. Weitergehende Fortschritte sind nur von neuen Immunsuppressiva und ihrer optimalen Kombination zu erwarten.

Zum Stand der Xenotransplantation in Deutschland und Perspektiven aus ärztlicher Sicht

Aus der Sicht der experimentellen Chirurgie erläuterte C. Hammer in seinem Referat welche pathophysiologischen Mechanismen bei der Bewertung verschiedener Organe über Speziesgrenzen hinweg zu berücksichtigen sind, wenn man ihre funktionelle Integration in den Empfängerorganismus detailliert betrachtet. Zwischen Mensch und Schwein ist der Speziesabstand hinsichtlich des Aktivierungsrisikos von endogenen Retroviren eigentlich als weniger gefährlich einzuschätzen. Andererseits ist das Spektrum der artspezifisch produzierten Proteine bei der Leber bereits soweit differenziert, daß eine Xenotransplantation praktisch aussichtlos erscheint. Hingegen ist der Anteil stoffwechseltypischer Organprodukte von Niere und Herz weniger bedeutsam, so daß diese beiden Organe als Kandidaten für die Xenotransplantation zuerst in Frage kommen.

Humanotrope porzine endogene Retroviren: Struktur und Expression

Xenotransplantation – Transspezies-Übertragung von Retroviren und AIDS

Die Forschungsergebnisse aus den Bundesinstituten PEI und RKI zu porcinen (Retro)-Viren haben auch im internationalen Maßstab Beachtung gefunden. Wie die Beiträge der Mitarbeiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie des PEI, R.R. Tönjes und J. Denner belegen, sind sowohl zur Struktur und Expression humanotroper Retroviren als auch zum möglichen Transspezies-Übergang zwischen Primaten und dem Menschen Beobachtungen von Immundefizienz-Viren mit hoher Homologie (SIV, HIV-2) gemacht worden, die einen solchen Übergang wahrscheinlich machen. Replikationsfähige PERV-Partikel wurden in humanen Nierenzellen nachgewiesen. Die therapeutische Situation der immunsuppressiv eingeschränkten Abwehr und ihre Bedeutung für eine Aktivierung endogener Viren stand im Mittelpunkt des Interesses. Das verstärkte Auftreten von Tumoren nach immunsuppressiver Therapie, die in typischer Lokalisation beobachtet werden, ist ein Phänomen, das aus langfristigen klinischen Prüfungen abgeleitet wurde. Andererseits induzieren Retroviren ebenfalls eine Immunsuppression, die mit Domänen auf dem transmembranen Hüllprotein (p15E) des Virus korrespondiert.

Suche nach neuen Viren beim Schwein als Beitrag zur virologischen Sicherheit bei der Xenotransplantation

B. Ehlers vom RKI hat in verschiedenen Geweben von Schweinen zwei neuartige Herpesviren mit hoher Ähnlichkeit zu Gamma-Herpesviren nachgewiesen, die als porcine lymphotrope Herpesviren (PLHV-1 und PLHV-2) identifiziert werden konnten. Der Aktivitätszustand solcher Viren ist bei der Organtransplantation unbedingt zu beachten.

Eine endgültige Einschätzung kann noch nicht vorgenommen werden. Die Chancen für die erfolgreiche Anwendung der Xenotransplantation am Menschen werden insgesamt als offen eingeschätzt, virale Risiken sind nicht ganz auszuschließen.

G. Pauli, H.-J. Buhk
Robert Koch-Institut, Postfach 34, D-13161 Berlin

Präimplantationsdiagnostik/Gendiagnostik

Präimplantationsdiagnostik heute und deren Perspektiven

In der letzten Sektion hielt E. Schwinger vom Institut für Humangenetik am Klinikum der Universität Lübeck sein Übersichtreferat. Präimplantationsdiagnostik ist definitionsgemäß die früheste Form der Pränataldiagnostik. Es werden ein bis zwei Zellen einer künstlich befruchteten Zygote im 8- oder 12-Zellstadium vor dem Transfer in den Uterus genetisch untersucht. Eine solche Diagnostik ist nur indiziert, wenn das Elternpaar ein hohes Risiko für eine genetisch identifizierbare Erkrankung trägt (wie Mukoviscidose, Hämophilie A, Duchenne'sche Muskeldystrophie, Morbus Tay-Sachs, alpha$_1$-Antitrypsinmangel, Lesch-Nyhan-Syndron oder fragiles X-Syndrom). Die Präimplantationsdiagnostik kann am ganzen embryonalen Chromosomensatz von Einzelzellen (Blastomeren) erfolgen oder eingeschränkt am Polkörperchen der Eizelle vorgenommen werden. Es darf angenommen werden, daß ihre Indikation auf die in vitro-Fertilisation bei Kinderwunsch in fortgeschrittenerem Alter ausgeweitet wird. Grundsätzlich sollte die Präimplantationsdiagnostik nur nach umfassender humangenetischer und psychosozialer Beratung in Zusammenarbeit mit einem reproduktionsmedizinisch erfahrenen Gynäkologen durchgeführt werden. In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz (ESchG, §§ 1, 2) die Anwendung der Präimplantationsdiagnostik. Die Zahl solcher Untersuchungen nimmt jedoch in anderen Staaten – insbesondere den USA – sprunghaft zu. Das gilt auch für die europäischen Nachbarstaaten, so daß sich ein „Medizin-Tourismus" wohl-

habender Klienten entwickeln kann. Nach Aussagen Schwingers wird die deutsche Situation von ausländischen Experten mit Kopfschütteln kommentiert. Inzwischen bemühen sich mehrere Zentren um eine Konsenslösung, die ratsuchenden Risikopaaren auch in Deutschland eine adäquate Diagnostik anbietet. In der anschließenden lebhaften Diskussion wurden die Frage der embryonalen Toti- bzw. Pluripotenz des 8. oder 12. Zellstadiums eingehend diskutiert und die erforderliche Änderung des Embryonenschutzgesetzes dringend unterstützt.

Gesellschaftliche und ethische Gesichtspunkte bei der Gendiagnostik aus ärztlicher Sicht

Das Vortragsprogramm des letzten Tages wurde mit dem Schlußbeitrag von J. Schmidtke von der Abteilung Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover und derzeitigen Vorsitzenden der Gesellschaft für Humangenetik beendet und leitete thematisch bereits zu dem sich anschließenden Rundtischgespräch über. Mit Verweis auf die rasche Entwicklung der derzeitigen methodischen Möglichkeiten und ihrer zunehmenden Anwendung der seit knapp 25 Jahren durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik, die er an einigen Beispielen erläuterte, ging der Referent auf die genetischen Basis- oder Durchschnittsrisiken und auf die erhöhten genetischen Risiken in der Bevölkerung ein. Bei Neugeborenen oder in der frühen Kindheit manifestieren sich die Basisrisiken (4–5%, davon 0,4% Chromosomenstörungen, 1% monogene Störungen und 3% multifaktorielle Störungen) anders, als bei deren Manifestation im Erwachsenenalter (4% monogene Störungen, 100% multifaktorielle Störungen). Erhöhte genetische Risiken ergeben sich aufgrund des mütterlichen Alters, bei Verwandtenehen und bei einer bereits in der Familie aufgetretenen erblich (mit)bedingten Störung. Das Risiko für numerische Chromosomenaberrationen steigt mit dem Alter der Schwangeren kontinuierlich an (25 Jahre: 0,2%, 48 Jahre: 12%). Bei Ehen zwischen Cousin und Cousine 1. Grades verdoppelt sich das Basisrisiko. Im Falle des Auftretens einer erblich (mit)bedingten Erkrankung in einer Familie richtet sich das Risiko nach dem zugrundeliegenden Erbgang (meist 25% bei den rezessiven und 50% bei den dominanten Störungen). Auf der Basis dieser Fakten wurden die Einsatzmöglichkeiten der genetisch-diagnostischen Verfahren, wie die pränatale Einzeldiagnostik und das postnatale Screening sowie die prädiktive Diagnostik und ihre Bedeutung für Prävention und Therapie diskutiert. Die zur Absenkung des Basisrisikos nutzbaren Programme mit einem Effekt von maximal 3,4% würden bei grober Kalkulation der entstehenden direkten Kosten lediglich 1% des Gesundheitsbudgets betragen. Das ethische Dilemma würde gerade bei der weiteren Kostenreduzierung durch technische Innovationen (Automatisierung, DNA-Chip-Technologie) weiter anwachsen. Nach Auffassung des Referenten muß über Aufklärung und Beratung einer möglichen Tendenz zur Verselbständigung der Gendiagnostik entgegengewirkt werden.

C.R. Bartram
Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 328, D-69120 Heidelberg

K. Sperling
Institut für Humangenetik des Virchow-Klinikums der Charité, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Rundtischgespräch

Nach Abschluß des zweieinhalbtägigen Vortragsprogramms wurden in einem über dreistündigen Rundtischgespräch unter der Leitung von H. Pichlmayer, dem Vorsitzenden der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der BÄK, folgende Themen in kurzen Statements und ausführlicher Diskussion behandelt:

- Philosophisch-ethische Fragen der Gendiagnostik (K. Bayertz, Philosophisches Seminar der Universität Münster unter Mitwirkung von J. Schmidtke und C. R. Bartram).
- Gedanken zur Ethik bei der Präimplantationsdiagnostik (R. Kollek, FG Technologiefolgenabschätzung der modernen Biotechnologie in der Medizin der Universität Hamburg unter Mitwirkung von E. Schwinger sowie K. Held, Institut für Immunologie, Pathologie und Molekularbiologie Hamburg).
- Juristische Gesichtspunkte bei der Gentherapie einschließlich Keimbahntherapie (J.-W. Vesting, Forschungszentrum Biotechnologie und Recht der Universität Lüneburg unter Mitwirkung von K. Burger, G. Hobom, Vorsitzender der ZKBS und W. Pellnitz, Landesinstitut für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin).
- Xenotransplantation aus ethischer Sicht (E.-M. Engels, Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften der Universität Tübingen unter Mitwirkung von C. Hammer).
- Juristische Grundsätze zur Biotechnologie in der Medizin (J. Simon, Forschungszentrum Biotechnologie und Recht der Universität Lüneburg).
- Die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates und die in Vorbereitung befindlichen Protokolle (L. Honnefelder, Philosophisches Seminar der Universität Bonn).

Als erster trug Herr Bayertz sein Statement zu philosophisch-ethischen Fragen der Gendiagnostik vor, wobei er als Philosoph über die im letzten Beitrag von H.-J. Schmidtke bereits angeschnittenen ethischen Aspekte hinausging. Besondere Bedeutung räumte er den Fragen der Implementierung gendiagnostischer Verfahren in der Allgemeindiagnostik, der Qualitätssicherung und des Datenschutzes ein, wobei er dem kommerziellen Streben und der Entwicklung von „home-kits“ ebenso Rechnung trug, wie der Gefahr des Mißbrauchs genetischer Daten durch Arbeitnehmer und Versicherungen. Regelungen, wie sie in den Richtlinien der BÄK festgelegt sind und Kontrollen der Qualitätssicherung durch Vorgaben der Kassenärztlichen Vereinigungen werden den Anforderungen weit besser gerecht als gesetzliche Restriktionen.

Frau Kollek behandelte zunächst den Zusammenhang zwischen Präimplantationsdiagnostik (PGD) und Embryonenschutzgesetz (EschG) und meinte, die PGD würde eine viel weitergehende Möglichkeit zur Selektion schaffen als die Pränataldiagnostik. Zu den sozialen und ethischen Implikationen meinte die Referentin, die PGD könne zu einer Entmoralisierung des Umgangs mit menschlichen Embryonen führen und schlug vor, als Alternative zur PGD die Polkörperdiagnostik zu etablieren. Hierbei würde kein Embryo erzeugt, so daß das EschG nicht zur Anwendung käme. Auch könne man „ins mütterliche Blut übergegangene Zellen" untersuchen. Frau Kollek meinte, man müsse noch sehr viel genauer über Grenzsetzungen nachdenken, bevor man den Einsatz einer PGD erwäge.

In der Diskussion wurde zunächst angemerkt, daß es nicht angehen könne, Frauen per Gesetz in einen Schwangerschaftskonflikt zu treiben (W. Langenbeck, Institut für Humangenetik der Universität Frankfurt/Main). Aus den Ergebnissen, die aus der Präimplantationsdiagnostik und der Pränataldiagnostik gewonnen werden, entstehe ein Konflikt auf der humangenetischen Ebene. Die Präimplantations-Diagnose biete die Möglichkeit zu einer Wahlentscheidung, die im Sinne der Eugenik gefällt werde. Aus dem Resultat der späteren pränatalen Diagnostik könne im Falle einer schwerwiegenden genetischen Anomalie nur die Rechtfertigung für den Abbruch der Schwangerschaft abgeleitet werden.

Natürlich sollte auch die Frage der medizinischen Kosten diskutiert werden. Welche Diagnostik und welche Forschung wollen wir unterstützen (K. Held)? Es wurde die Meinung vertreten, daß im Gesundheitssystem durchaus Reserven vorhanden seien, es müsse nur auf die Finanzierung von Heilmethoden verzichtet werden, deren Wirksamkeit nicht rational belegt werden kann (wie Homöopathie – C.R. Bartram). Die Kosten für „traditionelle Heilmittel" müssen nicht von der Solidargemeinschaft getragen werden (J.-W. Vesting).

Zu der Frage einer Asymmetrie zwischen ethischer und rechtlicher Rechtfertigung (L. Honnefelder) des Schwangerschaftsabbruches wurde festgestellt, die Frau habe nach dem Strafgesetzbuch in den ersten Schwangerschaftsmonaten die freie Entscheidung, somit wäre eine Asymmetrie zwischen dem ethischen Anspruch und der juristischen Realität nicht erkennbar (J.-W. Vesting). In Verbindung mit dem Begriff der „Eugenik" wurde davor gewarnt, die Verhältnisse der Vergangenheit auf die Gegenwart zu übertragen (E.-M. Engels). Es wurde angemerkt, daß die im Referat aufgezeigten Alternativen zur PID unrealistisch und somit unehrlich seien (E. Schwinger). Die Auffassung, der Embryo falle unter den Schutz der Menschenwürde und eine Einschränkung des Lebensrechts aufgrund genetischer Mängel würde dieser Menschenwürde widersprechen (L. Honnefelder), wurde aus juristischer Sicht zurückgewiesen (J.-W. Vesting). In der Diskussion wurde deutlich, daß ein Arzt, der in der Praxis mit Menschen zu tun hat, einen anderen Erfahrungshorizont in die Problematik einbringt und somit auch anderen Handlungsmaximen folgen muß, als ein Wissenschaftler, der sein Urteil und seine Detailkenntnis aus Literaturstudien und theoretischen Überlegungen ableitet. Im Zeitalter der molekularen Medizin stehe nicht der Test, sondern das auswertende Gespräch über den Test im Mittelpunkt (C.R. Bartram). Die Sorge, daß die hier zur Diskussion stehenden Testverfahren als generelles Screening verwendet werden, wird als völlig unberechtigt angesehen (K. Held). Am Ende der Diskussion wurde darauf hingewiesen, daß die Grundlagen nicht ausreichend erörtert worden sind. Hierher gehört das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko der Testverfahren, das wissenschaftliche Interesse an diesen Techniken, der Nutzen für das Individium und für die gesellschaftlichen Aspekte der Gesundheit sowie das Kosten/Nutzen-Verhältnis bzw. die Relation von Nutzen und Aufwand. Diese Fragen müßten noch systematischer als bisher durchdacht werden (R. Seitz).

Herr Vesting machte in seinem Statement auf juristische Gesichtspunkte zur somatischen Gentherapie und Keimbahntherapie aufmerksam und stellte die Frage, ob die (Un)-Zulässigkeit der Keimbahntherapie „verfassungsrechtlich sauber" festgeschrieben werden sollte. Die Gentherapie biete große Chancen im Kampf gegen unheilbare Krankheiten. Unnötige rechtliche Erschwernisse bei entsprechenden Behandlungsversuchen sollten möglichst vermieden werden. In der Diskussion wurde darauf hingewiesen, daß Gentherapeutika erst im Rahmen einer klinischen Prüfung zur Anwendung kommen. Die Anwendung am Menschen unterliegt prinzipiell gentechnisch-rechtlichen Genehmigungen. Zudem sollte man auch an den Infektionsschutz Außenstehender denken – etwa mit freigesetzten Vektoren (K. Cichutek). Die Keimbahntherapie sollte nicht generell verboten werden. So könnte man sich vorstellen, daß es bei einer somatischen Gentherapie zu unbeabsichtigten Keimbahninfektionen kommt (CH. Coutelle). Diese würde auch in Deutschland keiner Strafverfolgung unterliegen (J.-W. Vesting).

Wichtige Fragen im Zusammenhang mit der Gentherapie sind die nach Qualitätsstandards und nach der Anlage entsprechender Studien. Nur nach Auffassung von „Outsidern" könne der Eindruck entstehen, die Gentherapie spiele sich in einer „Grauzone" ab, woraus dann ein erheblicher Regelungsbedarf abgeleitet werde. Tatsächlich sind in Deutschland mit dem Gentechnikgesetz, dem Arzneimittelgesetz, den Gentherapie-Richtlinien der BÄK und durch die Einbeziehung der lokalen und zentralen Ethikkommissionen genügend Regulative eingebaut, um Qualitätsstandards und rechtliche Rahmenbedingungen zu sichern (W. Pellnitz). Nach überwiegender Meinung der Diskussionsteilnehmer sollte das Verbot der Keimbahntherapie bestehen bleiben. Dieser Konsens bedeutet, daß das in Deutschland geltende Verbot nicht verfassungswidrig ist (J. Simon). Die gegensätzliche Auffassung vertrat J.-W. Vesting in seiner Argumentation. In diesem Zusammenhang erscheine es notwendig, das Arzneimittelrecht und korrespondierende rechtliche Regelungen weniger kompliziert zu gestalten (K. Cichutek).

Frau Engels referierte in ihrem Statement über Xenotransplantation aus ethischer Sicht. Sie meinte, die Xenotransplantation sei aus prinzipiellen, ethischen, anthropologischen und naturphilosophischen Erwägungen abzulehnen. Insbesondere wurde auf ein mögliches Infektionsrisiko hingewiesen. Auch tierethische Aspekte wurden diskutiert. Die Methode könnte nach Ansicht der Autorin das Problem einer gerechten Verteilung von menschlichen Spenderorganen für die Allotransplantation verschärfen. In der Diskussion wurde darauf verwiesen, daß aus juristischer Sicht der Mensch an der Spitze unseres Wertesystems steht, was Tierversuche und Züchtungen rechtfertigt (J.-W. Vesting). Das muß aber nicht bedeuten, daß auch moralisch alles, was gemacht wird, in Ordnung ist (K. Bayertz). Ein zentraler Aspekt bleibe das Infektionsrisiko. Wenn man hier auf Maximalforderungen bestehe, würde man weder zu einem Konsens noch zu einer klinischen Prüfung kommen (K. Burger). Bei der Allotransplantation gibt es ebenfalls ein Infektionsrisiko und dennoch wird sie praktiziert. Zudem werden transgene Tiere, wie etwa Schweine, artgerecht und sauber gehalten (C. Hammer). Vom äußeren Erscheinungsbild könne man jedoch nicht auf das subjektive Befinden eines Tieres schließen (E.-M. Engels). Diesen Einwand wies C. Hammer nachdrücklich zurück und betonte zugleich die Unterschiede zwischen Theoretikern und Praktikern in Medizin und Forschung.

Herr Simon stellte juristische Grundsätze zur Biotechnologie in der Medizin zur Diskussion. Bisher könnten biotechnologische Fragestellungen juristisch nicht sachgerecht behandelt werden, weil sich kaum eine Jurist auf diesem Gebiet kompetent fühlt. Juristische Grundsätze zur Biotechnologie in der Medizin liegen in Deutschland sowohl aus verfassungsrechtlicher als auch auf darunter liegender Ebene nicht vor. Als Lösung wird eine Selbstkontrolle der ärztlichen Standesorganisationen oder wissenschaftlicher Expertengruppen gesehen. Richtlinien sollten sich am Grundsatz der Verhältnismäßigkeit orientieren, somit könnte auch eine Benachteiligung kleinerer und mittlerer Unternehmen, aber auch von Kliniken und ähnlichen Einrichtungen verhindert werden. Letzteres wurde in der Diskussion kritisch (R. Seitz), aber auch positiv gesehen (J.-W. Vesting). Es wurde empfohlen, Gebote und Empfehlungen auszusprechen, aber keine Verbote (A.G. Hildebrandt). Die Entscheidung darüber, was flexibel behandelt werden sollte, müsse von Experten getroffen werden (B. Gänsbacher, Institut für Experimentelle Chirurgie der TU München).

Herr Honnefelder gab zum Schluß eine kurze Übersicht über aktuelle Fragen der Bioethik in Europa. Als Versuch einer Antwort auf die Herausforderung in Biotechnologie und Medizin ist die Bioethik eine angewandte Ethik, die sich mit der Verantwortung für erst zu gewinnende Normen befaßt. Grundlagen hierfür sind die Europäische Menschenrechtserklärung von 1950 und die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates von 1997 („Bioethik-Konvention").

Die Feststellung, daß die Veranstaltung doch etwas elitär sei, führte zur Forderung, die Öffentlichkeit in die wissenschaftliche Diskussion mehr einzubeziehen, etwa über Lehrerfortbildung (F. Theuring) und studentischen Unterricht. Die geplante Veröffentlichung der Vorträge und Diskussionen zum Thema „Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin" kann hierzu bereits einen Beitrag leisten.

D. Arndt
Robert Koch-Institut, Wollankstraße 15–17, D-13187 Berlin

U. Kleeberg
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10–11, D-13535 Berlin

G. Obe
Universität-GH Essen, Universitätsstraße 5, D-45141 Essen

Erratum

Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes

199. Mitteilung

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42:740–743

In der Bekanntmachung „Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes" wurde auf S. 741 unter der Überschrift „XIV. Kunststoff-Dispersionen" der Text unvollständig abgedruckt, es fehlt unter b) der Satz: Vinylester von alipathischen gesättigten Carbonsäuren der Kettenlänge C1-C18

Wir bitten, dieses Versehen zu entschuldigen.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 877–882 © Springer-Verlag 1999

Xenotransplantation

Minisymposium am 16.4.1999 im Paul-Ehrlich-Institut

Am 16.4.1999 fand am Paul-Ehrlich-Institut in Langen das zweite Minisymposium „Xenotransplantation" statt. Auf dem Meeting wurden chirurgische, immunologische, mikrobiologische, virologische und juristische Aspekte der Xenotransplantation behandelt. Die Xenotransplantation, also die Übertragung tierischer Zellen, Gewebe und Organe auf den Menschen, wird in zunehmendem Maße als eine der Alternativen diskutiert, um den permanenten Mangel an menschlichen Spenderorganen zu überwinden. Besonders intensiv wird derzeit die Xenotransplantation von Organen gentechnisch veränderter Schweine wissenschaftlich bearbeitet. Einen Schwerpunkt des Symposiums stellt die Notwendigkeit dar, neue Strategien zu entwickeln, um immunologische Abstoßungsreaktionen überwinden zu können. Einen zweiten Schwerpunkt bildet die mikrobiologische Sicherheit: Mit dem Xenotransplantat können bakterielle, virale und andere Erreger übertragen werden, die für das Schwein ungefährlich sind, aber beim Menschen neue Erkrankungen hervorrufen. Im Genom der Schweine befindet sich zudem die Erbinformation für Retroviren, die in der Lage sind, menschliche Zellen zu infizieren.

Alle Experten waren sich einig, daß die Forschung im Bereich der Xenotransplantation noch intensiver werden muß. Es würde einen großen Fortschritt bedeuten, Organe vom Schwein auf den Menschen übertragen zu können. Damit könnte dem eklatanten und ständig wachsenden Mangel an Spenderorganen abgeholfen werden. Rund 11000 Patienten stehen in Deutschland auf der Warteliste für eine neue Niere, rund 2000 sind es für ein neues Herz oder eine neue Leber. Ungefähr 25% der Patienten auf der Warteliste sterben, bevor sie ein neues Organ erhalten. Beim diesjährigen Meeting feierte die DAX (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation) ihren ersten Geburtstag. Die DAX, die von Dr. Joachim Denner und Dr. Ralf Tönjes vom Paul-Ehrlich-Institut geleitet wird, plant in enger Zusammenarbeit mit der Deutschen Transplantationsgesellschaft und mit internationalen Gremien wie OECD und WHO Richtlinien für die präklinische und klinische Prüfung zu erarbeiten. Kontrollierte und international harmonisierte Rahmenbedingungen sollen ermöglichen, daß die Xenotransplantation eines Tages klinische Realität wird, wenn bisher noch existierende immunologische und virologische Probleme aus dem Weg geräumt sind.

Xenotransplantation in Deutschland – Status quo

Prof. Dr. Reinhard Kurth, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts und Leiter des Robert Koch-Instituts, referierte den Status quo der Xenotransplantationsbestrebungen in Deutschland. Die Xenotransplantation, das heißt die Übertragung von Zellen, Geweben und Organen vom Tier auf den Menschen, stellt eine der Möglichkeiten dar, beim derzeitigen Mangel an menschlichen Spendern zusätzliche Organe für die Heilung von Patienten zu erhalten. Für diese Zwecke wurden transgene Schweine gezüchtet, die humane Proteine exprimieren, die das Schweinegewebe zumindest vor der hyperakuten Abstoßung schützen sollen.

Kurth betonte, daß vor der klinischen Anwendung von Schweineorganen zwei Hauptprobleme gelöst werden müssen. Zum einen die Verhinderung der Abstoßung aufgrund der genetischen Unterschiede und zum anderen die Gewährleistung der mikrobiologischen Sicherheit. Es muß einerseits garantiert sein, daß die Organe ihre volle Funktion über längere Zeit im Empfänger ausüben, andererseits muß sichergestellt werden, daß bei der Übertragung artfremder Gewebe und Organe keine Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren und möglicherweise weitere noch unbekannte Erreger übertragen werden. Eine Schlüsselrolle bei der Sicherheitsdiskussion stellen die endogenen Retroviren dar, die als Teil des Erbgutes übertragen werden und dann möglicherweise Tumore und Immundefizienzen im Transplantatempfänger hervorrufen könnten. Für entsprechende präklinische und klinische Studien werden derzeit in enger Zusammenarbeit von nationalen Gremien wie der Kommission Xenotransplantation bei der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Xenotransplantation (DAX) und der Bundesärztekammer (BÄK) sowie mit internationalen Organisationen wie der WHO und OECD Richtlinien erarbeitet.

Abstoßungsreaktionen

Immunologische und onkologische Aspekte der Allotransplantation

Privatdozent Dr. Volker Daniel vom Institut für Immunologie, Abteilung Transplantationsimmunologie der Universität Heidelberg, gab einen Überblick zu den immunologischen und onkologischen Aspekten der Allotransplantation.

Die Allotransplantation von Nieren, Herzen und Lebern stellt heute ein Routineverfahren dar, um ausgefallene Organfunktionen eines Patienten adäquat zu ersetzen.

Transplantate werden durch immunologisch bedingte Abstoßungsreaktionen zerstört (hyperakut, akut (interstitiell, vaskulär) und chronisch). Mit Hilfe von präoperativ durchgeführten Kreuzproben können Vorsensibilisierungen des Patienten erkannt werden. Hat ein Patient präoperativ Antikörper gegen die Antigene des Transplantatspenders, erhält ein anderer Patient auf der Warteliste das zur Verfügung stehende Organ. Nach der Transplantation werden zelluläre und humorale Abwehrmechanismen gegen das Transplantat induziert. Ein Drittel der Patienten entwickelt zum Teil reversible akute Abstoßungsreaktionen. Es werden zytotoxische T-Lymphozyten und Antikörper gegen die fremden HLA-Merkmale (HLA=humanes Leukozytenantigen) auf den Transplantatzellen generiert. Zytotoxische Zellen wandern in das Transplantat ein und führen zu interstitiellen Abstoßungsreaktionen, Antikörper lagern sich an den Endothelien des Transplantats ab und induzieren vaskuläre Abstoßungen. Permanente Entzündungsreaktionen an den Gefäßwänden führen zur bindegewebigen Umwandlung der Gefäßintima mit anschließender Stenosierung der Gefäße. Chronische Abstoßungen sind die Ursache von ischämiebedingten Transplantatverlusten. Je weniger verträglich Transplantatspender und -empfänger in den HLA-A, B und DR-Antigenen sind, desto höher ist das Risiko von akuten und chronischen Abstoßungen. Werden vorsensibilisierte Patienten transplantiert, ist der Einfluß der Gewebekompatibilität noch drastischer. Um diese gegenüber der Xenotransplantation vergleichsweise kleinen Gewebebarrieren überwinden zu können, erhalten die Patienten prophylaktisch eine medikamentöse Immunsuppression, die jedoch das Risiko erhöhter Infektionsraten und einer Induktion von Malignomen beinhaltet.

Xenotransplantate haben im Augenblick nur eine Überlebenszeit von Stunden. Sie werden aufgrund von hyperakuten Abstoßungen gegen die β-Gal-Strukturen des Spenders innerhalb von Stunden zerstört. Der Mensch besitzt natürliche Antikörper gegen β-Gal-Determinanten auf Schweinezellen. Darüber hinaus wurden in stark gegen fremde HLA-Merkmale vorsensibilisierten Dialysepatienten HLA-Antikörper gegen vermutlich SLA-Antigene (swine leukocyte antigen) auf Schweinezellen gefunden. Diese Antikörper stellen ein zusätzliches Immunisierungsrisiko gegen Schweinezellen dar. Das Risiko von hyperakuten Abstoßungen kann durch Einbringen von humanen Genen ins Schweinegenom, die einen beschleunigten Abbau von menschlichem Komplement bewirken, verkleinert werden. Die Zukunft wird zeigen, ob die gegenwärtig zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Protokolle eine wirksame Prophylaxe gegen postoperativ induzierte zelluläre und humorale Sensibilisierungen bei der Xenotransplantation zulassen. Die zu überwindende Gewebebarriere ist bei der Xenotransplantation erheblich höher als bei der Allotransplantation. Analog dazu müßte auch die immunsuppressive Dosis zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen erheblich gesteigert werden. Möglicherweise wird sich die Xenotransplantation als klinisch etabliertes Transplantationsverfahren nur realisieren lassen, wenn gegen die Antigene des Transplantats eine spezifische Transplantattoleranz induziert wird, die zuläßt, daß der Patient das Transplantat toleriert, Krankheitskeime und Tumore hingegen abwehren kann.

Immunsuppressive Konzepte bei der Allotransplantation

Privatdozent Dr. Björn Nashan von der Klinik für Abdominal- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover rekapitulierte die bemerkenswerte Entwicklung, die sich in den vergangenen zehn Jahren auf dem Gebiet der Immunsuppression abgespielt hat. Diese Entwicklung spielte sich auf zwei Ebenen ab. Zum einen führte ein zunehmend detaillierteres Wissen über die Abläufe der Immunantwort nach Organtransplantation zur zielgerichteten Entwicklung neuer Substanzen. Und andererseits verhalf die Erprobung dieser Medikamente wiederum zu einer Verbesserung des Verständnisses der beteiligten Signalwege, -strukturen und Zellen.

Die nach einer Organtransplantation ablaufenden immunologischen Mechanismen werden in eine kognitive, aktivierende und efferente Phase eingeteilt. Als fremd erkanntes Gewebe wird durch professionelle Zellen dem T-Zellsystem präsentiert, welches hierdurch eine Aktivierung erfährt und anschließend die zielgerichtete Elimination des Fremdgewebes (Transplantates) ausführt. Jede einzelne dieser Phasen ist geprägt durch eine Reihe von Signalwegen, welche ineinandergreifend durch inter- und intrazelluläre Signale gekennzeichnet sind. In der Aktivierungsphase von T-Zellen bedürfen diese zunächst der Präsentation von Fremdeiweiß durch professionelle antigenpräsentierende Zellen. Dieser über den sogenannten T-Zell-Rezeptor ablaufende Mechanismus führt intrazellulär zur Stimulation des Calcineurin/Calmodulin-Komplexes, der seinerseits im Nukleolus der Zelle zur Interleukin-2-Genaktivierung und Interleukin-2-Produktion führt. Für eine erfolgreiche Aktivierung bedarf es allerdings eines zweiten Signales, des sogenannten kostimulatorischen Signales, welches ebenfalls durch den Kontakt zwischen antigenpräsentierender Zelle und T-Zelle ausgelöst wird. Ein drittes Signal über den Zytokinrezeptor des Interleukin-2 und den intrazellulären mTOR-Komplex führt schlußendlich zur vollen Aktivierung der Zelle. Die Zellen teilen und vermehren sich nun, und es entstehen die Zellen, die das Transplantat angreifen und abtöten.

Die für die Immunsuppression zur Verfügung stehenden Substanzen setzen nun an den unterschiedlichen Signalwegen an. Polyklonale und monoklonale Antikörperpräparationen (ATG, ALG, OKT3, Basiliximab, Daclizumab) blokkieren Rezeptoren auf der Zelloberfläche (Rezeptoren der Signale 1 (OKT3), 2 (CD40L, CTL4Ig) und 3 (Basiliximab, Daclizumab). Die Gruppe der Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus) blockieren den Signalweg unterhalb des T-Zell-Rezeptors (Signal 1). Inhibitoren des mTOR-Komplexes (Sirolimus, RAD),

der unterhalb des Interleukin-2-Rezeptors die Signalvermittlung durchführt, blockieren den 3. Signalweg und Proliferationshemmer (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, ERL) verhindern die Zellteilung und Vermehrung. Steroide ihrerseits blockieren und stimulieren auf den verschiedensten Ebenen das Immunsystem in unspezifischer Weise.

Bis auf zwei Substanzen (Basiliximab, Daclizumab) verfügen alle Immunsuppressiva über eine dosisabhängige Wirkung und auch Toxizität. Angesichts ihrer unterschiedlichen Eigenschaften, verschiedene Signalwege zu blockieren, werden sie in der Regel in subtoxischer Dosierung verschieden kombiniert eingesetzt. Somit besteht die Möglichkeit, eine möglichst hohe Effektivität bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen zu erreichen.

Immunologische und physiologische Aspekte der zellulären Xenotransplantation

Prof. Dr. Karin Ulrichs von der Abteilung Transplantationsimmunologie der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg berichtete über immunologische und physiologische Aspekte der zellulären Xenotransplantation. Die xenogene Transplantation isolierter Langerhansinseln vom Schwein könnte eine wirkungsvolle Alternative zur allogenen (Mensch-auf-Mensch) Inseltransplantation bzw. zur allogenen Pankreas-Organtransplantation darstellen. Vorteile wären die unbegrenzte Verfügbarkeit des Spendergewebes, die Möglichkeit, das Transplantat vor Übertragung zur Senkung der immunologischen Abwehrreaktionen zu manipulieren und Transplantationen rechtzeitig vor Einsetzen der schweren Folgeerkrankungen (Nierenversagen, Erblindung, Herzinfarkt etc.) durchzuführen.

Ein Ansatz, der weltweit von mehreren Arbeitsgruppen verfolgt wird, ist die Verkapselung (Immunisolierung) des artfremden Spendergewebes mit biokompatiblen Membranen oder Membransystemen. Sie verhindern, daß das fremde Gewebe vom Immunsystem des Empfängers erkannt und zerstört wird. Erste Erfolge in Kleintiermodellen geben Anlaß zur Hoffnung, daß mikroverkapselte, xenogene Langerhansinseln ohne begleitende Immunsuppression übertragen werden können und den Diabetes über einen langen Zeitraum „therapieren". Für den Menschen müssen vergleichbar gut funktionierende Systeme noch (weiter)entwickelt werden. Forschungsschwerpunkte sind die komplexe Isolierung der Langerhansinseln aus der porzinen Bauchspeicheldrüse, ihre Funktion an unterschiedlichen Transplantationsorten sowie die Gewebeverträglichkeit (Biokompatibilität) und Stabilität der verwendeten Membransysteme im (menschlichen) Empfänger. Sollte es gelingen, dieses Verfahren bis zur klinischen Anwendung weiterzuentwickeln und auch die Übertragung von Retroviren und pathogenen Erregern sicher auszuschließen, könnten jährlich ca. 6000 neuerkrankte jugendliche oder Typ-I-Diabetiker therapiert werden.

Haupthistokompatibilitätskomplexe bei Mensch und Schwein

Dr. Florian-Walter Velten vom Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung an der Kieler Bundesanstalt für Milchforschung ging auf die vielfältigen, mit der Xenotransplantation porziner Einzelzellen, Gewebe oder Organe verbundenen immunologischen Abstoßungsreaktionen ein, die nur durch eine Kombination mehrerer Verfahren unterbunden werden können. In der wenige Stunden nach einer Xenotransplantation einsetzenden akuten Abstoßung nehmen antigenpräsentierende Klasse-I- und Klasse-II-Moleküle des porzinen MHC-Komplexes (SLA) als auch porzine Minorhistokompatibilitätsmoleküle eine Schlüsselfunktion ein. Nach der Antigenprozessierung aktivieren diese Moleküle Subpopulationen humaner T-Lymphyozyten und NK-Zellen, die ein breites Feld inflammatorischer Prozesse initiieren und innerhalb von wenigen Stunden zur Zerstörung des Transplantats führen. Während SLA-Klasse-I-Moleküle von nahezu allen Körperzellen exprimiert werden, sind SLA-Klasse-II-Moleküle auf einige wenige Zellen des porzinen Immunsystems und auf porzine Endothelzellen beschränkt.

Gentechnische Interventionsmöglichkeiten, die eine Unterbindung der SLA-Molekül-bedingten akuten Abstoßung zur Zielsetzung haben, existieren bisher noch nicht. Dies liegt insbesondere daran, daß der porzine MHC-Komplex im Gegensatz zum humanen MHC-Komplex mit den darin lokalisierten Transplantationsgenen und weiteren in die Transplantatabstoßung involvierten Genen noch nicht charakterisiert wurde. Der SLA-Komplex konnte von Veltens Arbeitsgruppe in aus künstlichen Hefechromosomen (YAC) und bakteriellen Chromosomen (BAC) bestehenden Genombanken kartiert werden. Insgesamt wurden 69 im SLA-Komplex lokalisierte Gene charakterisiert. Diese beinhalten drei klassische MHC-Klasse-I-Transplantationsgene (SLA-1, -2, -3), die MHC-Klasse-II-Transplantationsgene DQA, DQB, DRA und DRB, zwei Minorhistokompatibilitätsgene (MIC-1, und MIC-2) und die in die Antigenprozessierung involvierten Gene TAP-1, TAP-2, LMP-2, LMP-7, DMA und DMB. Die komplette Gensequenzen enthaltenden BAC-Klone stellen die Grundlage zur gentechnischen Einführung gezielter Modifikationen und damit zur Erzeugung transgener, immunkompatibler porziner Zellen dar.

Schaffung transgener Schweine für die Xenotransplantation und die Immunantwort auf Schweineorgane in Primaten

Dr. Conrad Vial von der Firma Imutran, einer Novartis-Tochtergesellschaft, stellte die Forschungsanstrengungen dar, die unternommen werden, um die immunologischen Hindernisse für eine Xenotransplantation zu umgehen. Um die hyperakute Abstoßungsreaktion bei der Transplantation von Schweineorganen auf Primaten zu verhindern, wurde eine transgene Schweinelinie etabliert. Auf den Zellen der Schweine wird ein Regulator der Komplementaktivierung exprimiert, der humane Decay Accelerating Factor (hDAF).

Bedeutsame Fortschritte sind auch hinsichtlich einer Verlängerung der Überlebenszeit von Fremdorganen wie

Nieren und Herz durch die Entwicklung neuer immunsuppressiver Strategien erzielt worden, die in Kombination mit dem hDAF-Transgen-Ansatz eingesetzt werden. Derzeit stellt die als akute vaskuläre Abstoßung (acute vascular rejection AVR) bezeichnete Reaktion die größte immunologische Hürde für ein verlängertes Überleben des Xenotransplantates dar. Die Forschung bei Imutran konzentriert sich derzeit daher auf die Pathogenese, die Prävention und Behandlung der AVR im transgenen Schwein-zu-Primaten-Modell. Zusätzlich wird aber auch an der Frage des Trans-Speziesinfektionsrisikos und an Problemen der Biokompatibilität aktiv geforscht.

Infektionsrisiken bei Xenotransplantationen

Porzine endogene Retroviren (PERVs) hemmen Immunzellen des Menschen

Dr. Joachim Denner vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen berichtete, daß bei der Transplantation von Organen anderer Spezies auf den Menschen die Gefahr besteht, daß endogene Retroviren, die im Genom der Spendertiere verankert sind, als Viruspartikel exprimiert und übertragen werden. Die biochemischen und immunologischen Untersuchungen seiner Arbeitsgruppe zeigen, daß die bei den Schweinen vorkommenden porzinen endogenen Retroviren (PERVs) eng verwandt sind mit Retroviren, die bei Mäusen, Katzen und Gibbonaffen Leukämien und Immundefizienzerkrankungen hervorrufen können. Viele Retroviren wirken immunsuppressiv im infizierten Wirt, und das Ausmaß der Immundefizienzerkrankung hängt häufig von der Virusbelastung ab. Im Unterschied dazu treten Tumorerkrankungen auch bei geringer Virusvermehrung auf. Überzeugende Daten belegen, daß eine Vielzahl von Trans-Speziesübertragungen von Retroviren in der Natur stattgefunden hat. Auch HIV-1 und HIV-2 sind das Ergebnis einer Trans-Speziesübertragung vom natürlichen Wirt, dem Affen, wo sie apathogen sind, auf den Menschen, wo sie AIDS hervorrufen.

Denner konnte zeigen, daß eine Immunstimulierung von Lymphozyten verschiedener Schweinerassen (Miniaturschwein, Deutsches Landschwein) zur Produktion von PERV-Partikeln führt. Schweine-Lymphozyten, die mit dem Transplantat übertragen werden, könnten somit durch Kontakt mit humanen Zellen stimuliert und zur Virusproduktion angeregt werden. Des weiteren läßt sich nachweisen, daß gereinigte PERVs die Mitogen-induzierte Proliferation humaner Immunzellen hemmen. Das ist der erste Bericht über eine pathogene Eigenschaft dieser Viren. Der Mechanismus der immunsuppressiven Aktivität ist noch unklar. Es ist ebenso unklar, ob verschiedene Retroviren verschiedene immunsuppressive Strategien benutzen.

Die meisten Retroviren einschließlich HIV und PERV enthalten im transmembranen Hüllprotein eine hochkonservierte Domäne. Synthetische Peptide, die diesen Domänen entsprechen, wirken ebenfalls immunsuppressiv. Denner schließt daraus, daß die transmembranen Hüllproteine der Retroviren eine wichtige Rolle bei der Immunpathogenese spielen könnten. Demzufolge könnte eine starke Vermehrung von PERVs im Transplantat-Rezipienten zu Immundefizienzen und Tumoren führen. Bei geringer Vermehrung sollte das Risiko hinsichtlich der Immunsuppression geringer sein. Die Gefahr der Tumorentstehung besteht allerdings immer noch. Wenn sich das Virus im Organismus nicht vermehrt, ist nach Ansicht Denners keine Gefahr zu erwarten.

Bei der Risikoabschätzung muß berücksichtigt werden, daß der Transplantat-Rezipient ohnehin mit hohen Dosen medikamentöser Immunsuppressiva behandelt wird, die das Virus vor dem Immunsystem des Menschen schützen. Es wurden transgene Schweine geschaffen, die humane Komplementregulatoren exprimieren, um eine hyperakute Abstoßung des Transplantats durch das Komplementsystem des Menschen zu verhindern. Bei diesen Tieren werden die humanen Proteine auch in die Virushülle eingebaut. Das wiederum schützt sie ebenfalls vor dem menschlichen Komplementsystem. Weiterhin muß bei der Risikoabschätzung berücksichtigt werden, daß im Unterschied zu Xenotransplantationen von Zellen, die bereits klinisch durchgeführt wurden, und bei denen bisher keine Infektionen mit PERVs berichtet wurden, bei der Übertragung großer Organe viele unterschiedliche Zelltypen unter Umgehung der Hautbarriere eingebracht werden, die alle in der Lage wären, PERVs zu produzieren. Am PEI werden derzeit In-vitro- und In-vivo-Modellsysteme etabliert, um die potentiellen Gefahren, die durch die Übertragung endogener Retroviren bei der Xenotransplantation entstehen können, zu evaluieren.

Porzine Herpesviren und Circoviren: problematisch für die Xenotransplantation?

Mit Viren, die beim Schwein vorkommen und bei einer Xenotransplantation von Schweineorganen auf menschliche Empfänger übertragen werden und dann möglicherweise Erkrankungen auslösen könnten, beschäftigte sich auch der Beitrag von Dr. Bernhard Ehlers aus der Projektgruppe Xenotransplantation am Berliner Robert Koch-Institut.

Unter kontrollierten Geburts- und Aufzuchtbedingungen können Schweine zwar weitgehend pathogenfrei gehalten werden, es können jedoch nicht alle porzinen Viren auf diese Weise eliminiert werden, wie das Beispiel der porzinen endogenen Retroviren zeigt. Die Eliminierung kann auch bei exogenen Viren schwierig sein, die – wie z.B. Herpesviren – beim Schwein weit verbreitet sind und über die Plazenta übertragen werden oder die Fähigkeit besitzen, mit wenigen Genomkopien Latenz ausbilden zu können. Zudem müssen Viren zumindest bekannt sein, damit man sie nachweisen und aus Schweinezuchten entfernen kann. Die Forschungsarbeiten an Herpesviren und Circoviren am Robert Koch-Institut haben zum Ziel, porzine Verteter dieser Familien zu charakterisieren und ihr Gefährdungspotential im Hinblick auf die Xenotransplantation zu untersuchen. Darüber hinaus wird nach bisher nicht bekannten Viren gesucht. Es wurden bereits zwei neuartige Spezies der onkogenen Subfamilie *Gammaherpesvirinae* gefunden. Es handelt sich hierbei um die erstmalige Beschrei-

bung von Gammaherpesviren beim Schwein [J. Gen. Virol. 80: 971–978].

Infektionsrisiken bei xenogener Transplantation

Dr. Ralf R. Tönjes von der Abteilung Medizinische Biotechnologie am Paul-Ehrlich-Institut in Langen diskutierte in seinem Beitrag zusammenfassend die Problematik des Risikos einer Übertragung bisher nur bei Tieren vorkommender Krankheitserreger mit einem Xenotransplantat auf den Menschen. Unter diesen können sich unbekannte oder latente Erreger befinden, die zwar in ihrem natürlichen Wirt keine Symptome hervorrufen und deshalb unerkannt bleiben, jedoch in der menschlichen Bevölkerung eine Epidemie auszulösen vermögen.

Zu den Zoonosen zählen bekannte Erkrankungen wie Toxoplasmose und Salmonelleninfektionen. Neuere Beispiele sind zum einen das erworbene Immunschwäche-Syndrom (AIDS), welches durch humane Immundefizienzviren (HIV) ausgelöst wird, die sehr wahrscheinlich vor ca. 40 Jahren von Affen auf den Menschen übertragen wurden, und zum anderen die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (nvCJE), die mit sehr großer Wahrscheinlichkeit durch den Verzehr BSE-infizierten Rindfleisches entstanden ist. Das Übertragungsrisiko von Mikroorganismen des Schweins auf den Menschen kann drastisch reduziert werden, erstens durch spezifiziert pathogenfreie (SPF) Zuchtbedingungen hinsichtlich bekannter Krankheitserreger und zweitens durch die Verwendung von Antibiotika, Antimykotika und Impfstoffen.

Viren stellen das größte Infektionsrisiko dar. Einige der porzinen Virusinfektionen sind zoonotisch, und diverse Viren sind mit humanpathogenen Keimen verwandt. Schweine stellen z.B. in Kontakt mit Hühnern ein Reservoir für Influenzaviren dar und sind somit eine Quelle weltweit auftretender Grippeerkrankungen. Abgesehen von den schon länger bekannten, für das Schwein spezifischen Keimen gibt es weitere, erst kürzlich entdeckte exogene Viren, die die Gefahr der Humanpathogenität in sich bergen. Hierzu zählt die Gruppe der Herpesviren und der Hepatitisviren. So wurde jüngst das porzine Hepatitis E-Virus isoliert, welches im natürlichen Wirt möglicherweise harmlos ist, jedoch Primaten und eventuell auch den Menschen infizieren kann. Eine neue Variante der Hendraviren, die von infizierten Schweinen übertragen wird, hat vermutlich kürzlich zum Tod von Schweinezüchtern und Arbeitern aus Schlachthäusern in Malaysia und Singapur geführt. Auch über andere Viren des Schweins, z.B. die weit verbreiteten Circoviren, ist noch wenig bekannt. Eine andere Eigenschaft viraler Infektionen ist die zum Teil Jahre dauernde Latenz bis zum Auftauchen klinischer Symptome. Und auch wenn es heute für viele pathogene Erreger des Schweins Nachweismethoden und effektive Impfstoffe gibt, spielen doch etliche Keime keine Rolle in der Veterinärmedizin, so daß neue Nachweissysteme entwickelt werden müssen.

Demgegenüber stellt eine umfangreiche Kollektion von im Erbgut verankerten endogenen Retroviren (PERV) im Genom des Schweins ein Infektionspotential dar, welches nicht durch Impfung der Spendertiere, Züchtung oder genetische Knock-out-Technologien zu bewältigen ist. Für PERV wurde kürzlich gezeigt, daß sie sich in kultivierten menschlichen Zellen vermehren können. Auch wenn diese Retroviren für das Schwein wahrscheinlich unschädlich sind, besteht prinzipiell das Risiko, daß solche vermehrungsfähigen Erreger im Transplantatempfänger Tumore oder schwere Immundefizienzen wie bei HIV-Infizierten verursachen. Im übrigen wäre auch eine Ausbreitung der Viren nach Adaptation im Patienten und Infektion von Kontaktpersonen nicht auszuschließen. Im Paul-Ehrlich-Institut wurden verschiedene PERV aus porzinen und infizierten humanen Zellen, welche Viruspartikel produzieren, molekular charakterisiert. Von diesen wiesen einige sog. Proviren offene Leseraster für alle retroviralen Proteine auf. Infektionsversuche mit PERV und primären peripheren Lymphozyten verschiedener menschlicher Spender zeigten, daß die Viren erst nach 16 bis 21 Tagen anfingen, sich auf humanen Zellen zu vermehren. Eine Infektion auf PBMC von Rhesus- und Javaneraffen war hingegen nur vorübergehend und mit empfindlichen PCR-Methoden nachweisbar. Insgesamt ist festzustellen, daß der Virus-Spiegel in allen bisher untersuchten Zellkultur-Systemen relativ niedrig ist.

Diese und andere In-vitro-Daten deuten auf ein Infektionsrisiko durch Retroviren bei xenogenen Transplantationen hin. Eine Xenotransplantation kann somit aus virologischer Sicht nur dann als sicher angesehen werden und ihr Ziel als lebensrettende Operation erfüllen, wenn sich die übertragenen Viren nicht oder nur geringfügig im Transplantatempfänger vermehren, wenn die Virusbelastung gering bleibt und wenn keine pathogenen Effekte auftreten. In diesem Zusammenhang könnte für Retroviren auch eine virustatische Intervention in Betracht gezogen werden, ähnlich dem Therapieschema zur Behandlung von AIDS-Patienten mit Protease- und RT-Inhibitoren, die jedoch wiederum mit Nebenwirkungen behaftet wäre. Eine sorgfältige Abschätzung der Infektionsrisiken sowohl in vitro als auch in aussagekräftigen kliniknahen Tiermodellen ist deshalb notwendig. Die Entschlüsselung der molekularen Strukturen im Falle der Retroviren und die Bereitstellung hochsensitiver und spezifischer Werkzeuge für einen schnellen und sicheren Nachweis wird momentan mit Nachdruck verfolgt, die Forschung muß jedoch noch weiter intensiviert werden.

Schließlich müssen sowohl für eine umfassende Risikoabschätzung als auch die Risikominimierung hinsichtlich der Übertragbarkeit von bekannten, aber auch unbekannten Erregern, Strategien und Standards etabliert werden. Diese umfassen die Archivierung und Untersuchung von Geweben des Spendertiers und des Empfängers vor und nach xenogenen Transplantationen. Demzufolge ist ein Konsens erforderlich, welche Mikroorganismen das größte Risiko darstellen und welche mikrobiologischen Tests bzw. diagnostischen Screening-Verfahren notwendig sind und entwickelt werden müssen. Unter solchen kontrollierten Rahmenbedingungen und bei Verwendung humankompatibler Organe aus transgenen Schweinen

kann die Xenotransplantation als durchführbar, sicher und letztlich für den Patienten nutzbringend angesehen werden. Somit würde am Ende eine medizinische Technologie klinische Realität, die den revolutionären Versuch in der Biologie unternimmt, annähernd 100 Millionen Jahre Entwicklungsgeschichte unterschiedlicher Säugerarten zu überbrücken.

Rechtliche Aspekte der Xenotransplantation

Mit den rechtlichen Aspekten der Xenotransplantation beschäftigte sich Prof. Dr. Jürgen Simon vom Forschungsschwerpunkt Biotechnologie, Recht und Ökonomie an der Universität Lüneburg. In Deutschland gibt es bislang noch keine spezifische Regelung zur Xenotransplantation. Deshalb untersuchte Simon die sonstigen rechtlichen Regelungen auf ihre Anwendbarkeit und stellte potentiellen zusätzlichen Regelungsbedarf fest.

Rechtliche Einordnung

Das bei einer Xenotransplantation zu übertragende Organ ist Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG). Die Herstellung eines Arzneimittels unterliegt der Anzeigepflicht an die zuständige Behörde. Für den transplantierenden Arzt, der das Organ selbst gewinnt, ist eine Herstellungserlaubnis nicht erforderlich. Das Gentechnikgesetz beschränkt sich auf bestimmte Handlungen im Vorfeld der Bereitstellung des tierischen Organs. Das Bundes-Seuchengesetz greift dann ein, wenn der Organempfänger Krankheitserreger ausscheidet (Meldepflicht). Kranke, Krankheitsverdächtige und Ausscheider usw. können einer Beobachtungspflicht unterworfen oder abgesondert werden.

Konsequenzen der rechtlichen Einordnung

Für die heutige experimentelle Situation ist wichtig, daß die Vorschriften über die klinische Prüfung nach AMG auf den individuellen Heilversuch sowie die Standardanwendung nicht anwendbar sind. Problematisch ist, daß dann, wenn unbekannte Viren übertragen werden oder unbekannte Krankheiten neu entstehen, die Maßnahmen des Bundes-Seuchengesetzes nur erschwert oder gar nicht angewandt werden können. Problematisiert wurde auch, inwieweit der einzelne Heilversuch einer dem Patientenschutz dienenden Kontrolle unterworfen ist und inwieweit eine Prüfung der biologischen Sicherheit vorgenommen wird.

Simon schlug vor, zusätzliche Regelungen durch ärztliches Standesrecht vorzunehmen und, soweit Dritte betroffen sind, auf deren Schutz sich ärztliches Standesrecht nicht erstrecken kann, eine Erweiterung des Bundes-Seuchengesetzes in Erwägung zu ziehen.

Quellen: Diese Zusammenfassung beruht auf umfangreicheren Abstracts der Vortragenden. Da die beiden Referenten Prof. Dr. Bruno Reichart („Neue Entwicklungen der Transplantations-Chirurgie") und Prof. Dr. G. Steinhoff („Barrieren und Perspektiven der Xenotransplantation aus klinischer Sicht") aus zeitlichen Gründen nicht in der Lage waren, umfangreichere Abstracts einzureichen, konnten ihre Beiträge in dieser Zusammenfassung leider nicht berücksichtigt werden.

Pressemitteilung der Bundesärztekammer (BÄK):

Xenotransplantation: BÄK warnt vor verfrühter Euphorie

Köln, 14. Juli 1999: Eine Übertragung von geeigneten Tierorganen auf den Menschen (Xenotransplantation) ist derzeit noch mit zu großen Risiken verbunden. Zu diesem Ergebnis kommt der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer (BÄK) in einer jetzt veröffentlichten Stellungnahme. „Mit dem Transplantat könnten unbekannte, bisher nur bei Tieren vorkommende Krankheitserreger auf den Menschen übertragen werden, die zwar in ihrem natürlichen Wirt symptomlos und deshalb unentdeckt bleiben, jedoch beim Menschen möglicherweise zu Infektionskrankheiten und deren Verbreitung führen", warnt die Bundesärztekammer.

Bevor der Schritt vom experimentellen Stadium zum klinischen Einsatz bei Patienten getan werden könne, seien noch einige medizinische, ethische und rechtliche Fragen zu beantworten. So müßten für ein langfristiges Überleben eines Xenotransplantats im menschlichen Empfänger alle Abstoßungsreaktionen verhindert werden. Vieles deutet aber darauf hin, daß weder das chronische noch das zellvermittelte Abstoßen eines tierischen Spenderorgans mit den zur Zeit verfügbaren Immunsuppressiva dauerhaft unterdrückt werden kann. Auch ist momentan die Gefahr von Virusinfektionen noch schwer einzuschätzen.

In der Stellungnahme weist die BÄK auch darauf hin, daß eine bedarfsgerechte Steigerung der Zahl der Transplantationen vermutlich nur mit Hilfe von Xenotransplantationen zu erreichen ist. Der Bedarf an Organen übersteigt bei weitem das Angebot an menschlichen Organspenden. In Deutschland fehlen pro Jahr etwa 2000 Spendernieren und 500 Spenderherzen. Bei vergleichsweise einfach strukturierten Organen wie Herz und Nieren sind in der Xenotransplantation noch am ehesten Erfolge zu erwarten. „Da das Herz nur einem geringen hormonellen Einfluß unterliegt und diese Hormone bei Mensch und Schwein ähnlich sind, könnte aus dieser Sicht eine Xenotransplantation des Herzens in den Bereich des Möglichen rücken", heißt es in der Stellungnahme der BÄK.

Xenotransplantationen sind als biomedizinische Forschung am Menschen anzusehen und erfordern die vorherige Einschaltung einer Ethikkommission, betont die Bundesärztekammer. Eine Xenotransplantation ist somit nur dann zulässig, wenn ein angemessenes Verhältnis zwischen dem Nutzen für den Patienten und den in Kauf zunehmenden Risiken besteht. Die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bedarf aus Sicht der Ärzteschaft noch einer breiten Diskussion und Klärung. Deshalb unterstützt die Bundesärztekammer alle Forschungsaktivitäten und Bemühungen, um offene Fragen abzuklären und das Risiko von Xenotransplantationen besser abschätzen und vermindern zu können.

Stellungnahme der BÄK zur Xenotransplantation unter: http://www.bundesaerztekammer.de (Rubrik: Publikationen)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 883–884 © Springer-Verlag 1999

R. Schumann
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

58. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel des BgVV am 29. April 1999 in Berlin

Am 29. April 1999 fand in Berlin die 58. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) statt. Es wurden folgende Themen behandelt: toxikologische Bewertung der Lichtschutzfiltersubstanz Bisimidazylate (Neo Heliopan APC), Höchstwerte für Diethyltoluamid und Dimethylphthalat in kosmetischen Mitteln, Warnhinweise für Oxidationshaarfarbvorprodukte, Restgehalt an monomerem Acrylamid in Polyacrylamid, Fluoride in Kinderzahnpasten, Praxis der Mitteilungs- und Berichtspflichten nach § 5 d Kosmetik-Verordnung.
An der Sitzung nahmen elf Mitglieder der Kosmetik-Kommission, Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie weitere externe Sachverständige zu Einzelfragen teil. Neben den o.g. Themen standen Berichte aus der Arbeit internationaler Gremien (EU, Europarat, OECD) und über den aktuellen Stand der Methodenentwicklung auf dem Gebiet der Ergänzungs- und Ersatzmethoden zu Tierversuchen auf der Tagesordnung.

Toxikologische Bewertung von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel

Die toxikologischen Unterlagen für einen neuen Lichtfilterstoff, 2,2'-(1,4-Phenylen) bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Natriumsalz) (Bisimidazylate, Neo Heliopan APC), der in den Anhang VII der EU-Kosmetik-Richtlinie aufgenommen werden soll, wurden von einem Kosmetik-Kommissionsmitglied als Berichterstatter vorgestellt, die Ergebnisse im Gremium diskutiert und bewertet. Die Kosmetik-Kommission kam danach zu dem Votum, daß keine Einwände gegen die Verwendung dieses Stoffes in der beantragten Höchstkonzentration bestehen.

Im Rahmen der toxikologischen Bewertung von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel, die (noch) nicht in der Kosmetikrichtlinie geregelt sind, wurde diskutiert, wie die Anwendung von Substanzen, die im Arzneimittelbereich als Repellentien verwendet werden, in kosmetischen Mitteln zu beurteilen ist. Neben Diethyltoluamid (DEET) und Dimethylphthalat (DMP), den bekannteren Vertretern dieser Wirkklasse, werden auch 2-Ethyl-1,3-hexandiol und N,N-Diethylcaprylamid als Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel verwendet. Bereits in früheren Sitzungen waren die toxikologischen Eigenschaften von DEET und DMP vorgestellt worden. Die Kosmetik-Kommission vertrat hier die Auffassung, daß mindestens die gleichen Sicherheitsstandards für den Einsatz dieser Substanzen in kosmetischen Mitteln eingehalten werden sollten wie bei Arzneimitteln. Es sollte insbesondere die großflächige Anwendung dieser Mittel generell sowie bei Kindern eine wiederholte und mehrtägige Anwendung von kosmetischen Mitteln mit Mückenschutzmitteln vermieden werden. Die Frage von Höchstkonzentrationen in kosmetischen Mitteln konnte noch nicht abschließend beraten werden, da noch einige toxikologische Daten von DEET und DMP einer Reevaluation unterzogen werden müssen. Zu 2-Ethyl-1,3-hexandiol und N,N-Diethylcaprylamid liegen der Kosmetik-Kommission zur Zeit keine toxikologischen Daten vor.

Warnhinweise für Oxidationshaarfarbvorprodukte

Die Kosmetik-Kommission hat sich in der Vergangenheit intensiv mit Oxidationshaarfarbvorprodukten beschäftigt und dabei toxikologische Beurteilungen vorgenommen, Höchstkonzentrationen

Dr. Regina Schumann
Geschäftsführung der Kosmetik-Kommission,
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV),
Thielallee 88–92, D-14195 Berlin

angegeben und Warnhinweise empfohlen. Da viele dieser Stoffe sensibilisierende Eigenschaften aufweisen, ist es wichtig, Anwender und Verbraucher darauf hinzuweisen, daß der Hautkontakt mit den noch nicht zum Farbstoff oxidierten Vorprodukten allergische Reaktionen auslösen kann, solche Stoffe nicht zur Färbung von Wimpern und Augenbrauen verwendet werden sollten und beim Umgang mit den Farbmischungen geeignete Handschuhe zu tragen sind. Diesmal ging es in den Beratungen um einen neuen Stoff, der darauf zu prüfen ist, ob über die üblichen Warnhinweise hinaus weitere Einschränkungen zur Risikominimierung erforderlich sind.

Außerdem wurde geprüft, ob außer den N-substituierten Derivaten der Phenylen- und Toluylendiamine auch die C-substituierten Derivate in die Verbraucherschutzregelungen des Anhangs III der Kosmetik-Richtlinie aufgenommen werden müssen. Dabei ergab sich, dass eine pauschale Beurteilung der C-substituierten Derivate wegen der Unterschiede in den Eigenschaften der Verbindungen nicht möglich ist, sondern eine Einzelfallprüfung erfolgen muss. Hier zeigt sich erneut, wie wichtig es wäre, die vom BgVV seit Jahren geforderte Positivliste für Oxidationshaarfarbvorprodukte einzuführen, die solche Einzelfallprüfungen einschließen würde.

Reinheitskriterien für Polyacrylamid

In der 58. Sitzung wurden die Beratungen zur Reinheit des Kosmetikinhaltsstoffes Polyacrylamid fortgesetzt. Polyacrylamid wird durch Polymerisation von Acrylamid hergestellt und kann aus diesem Herstellungsprozess mit monomerem Acrylamid kontaminiert sein. Acrylamid zeigt im Tierversuch (2-Jahres-Trinkwasserstudien an der Ratte) kanzerogene Effekte an verschiedenen Organen und genotoxische Wirkungen in In-vitro- und In-vivo-Testsystemen (Test auf Chromosomenaberrationen, Mikronukleus-Test, UDS-Test, Dominant-Letal-Test, Translokationstest und Specific-locus-assay). Acrylamid ist demnach als genotoxisches Kanzerogen, für das keine Dosis ohne Wirkung abgeleitet werden kann, anzusehen.

Die Kosmetik-Kommission forderte noch einmal eindringlich, den Restgehalt an monomerem Acrylamid in Polyacrylamid durch geeignete Rohstoffauswahl weitestgehend zu minimieren und vertrat die Auffassung, daß der niedrigste technisch erreichbare Restmonomerengehalt, zur Zeit 5 ppm, nicht überschritten werden sollte. Ein solcher Restgehalt würde bei einer Einsatzkonzentration von 2% Polyacrylamid im kosmetischen Mittel zu einer Belastung des Verbrauchers mit nur 12,5 ng Acrylamid/kg KG/Tag führen. Dies läge noch im Bereich der geduldeten Exposition im Arzneimittelbereich und der theoretisch möglichen Aufnahme aus einem Trinkwasser, das den „guideline value" von 0,5 µg/l (WHO Guidelines for Drinking-Water Quality 1996) erfüllt.

Fluoride in Kinderzahnpasten

Die maximale Einsatzkonzentration für Fluoride in Zahnpasten ist gemäß der Kosmetik-Richtlinie, Anhang III, Teil A, Nr. 26–43 auf 0,15% begrenzt. Zahnpasten für Kinder unterliegen bisher keiner speziellen gesetzlichen Regelung. Bereits in den 80er Jahren war in der Kosmetik-Kommission die Reduktion des Fluoridgehaltes für Kinderzahnpasten diskutiert worden. Die klinischen Untersuchungen, die zumeist mit Schulkindern durchgeführt wurden, ließen damals jedoch keine Schlüsse für die Verwendung von Zahnpasten mit reduziertem Fluoridgehalt für jüngere Kinder zu. Inzwischen hat die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine Empfehlung veröffentlicht, nach der für Kinder zwischen drei und sechs Jahren fluoridreduzierte Kinderzahnpasten geeignet sind.

In der 58. Sitzung setzte die Kosmetik-Kommission ihre Beratungen zum Fluoridgehalt in Kinderzahnpasten aus der 57. Sitzung in Gegenwart sachverständiger Zahnmediziner fort. Die Beratungen wurden dabei auf zwei Fragen fokussiert:

- Sind Zahnpasten mit 0,15% Fluorid für Kinder unter sechs Jahren geeignet? Wenn sie wegen des möglichen Auftretens von Dentalfluorosen nicht geeignet sein sollten, müsste ein entsprechender Hinweis in die Kosmetikgesetzgebung aufgenommen werden.
- Welche Höchstkonzentrationen könnten für Kinderzahnpasta empfohlen werden? Die Beantwortung dieser Frage hängt nicht nur von der Verwendung von Zahnpasten, sondern auch von der Fluoridexposition aus anderen Quellen (Fluorid-Tabletten, fluoridiertes Speisesalz, Trinkwasser) ab, die in den einzelnen Mitgliedstaaten der EU unterschiedlich ist.

Die Kosmetik-Kommission verabschiedete folgende Empfehlung:

Zahnpasten mit einem zulässigen Höchstgehalt von 0,15% Fluorid sind für Kinder unter sechs Jahren nicht geeignet. Kinderzahnpasten sollten nur in geringen Mengen verwendet werden. Als Höchstgehalt für Kinderzahnpasten kommen 0,05% Fluorid in Frage. Der Gehalt an Fluoriden sollte auf der Zahnpasta gekennzeichnet werden.

Mitteilungs- und Berichtspflichten nach § 5 d KVO

Die Kosmetik-Kommission informierte sich abschließend über die aktuelle Praxis der Mitteilungs- und Berichtspflichten nach § 5 d der Kosmetik-Verordnung. Danach muß der Hersteller kosmetischer Mittel dem BgVV im Interesse einer schnellen und wirksamen medizinischen Behandlung bei möglichen Vergiftungen die Zusammensetzung seines kosmetischen Mittels nach Art und Menge der verwendeten Substanzen mitteilen. Zur Zeit sind fast 50 000 Rezepturen vom BgVV elektronisch erfaßt, die regelmäßig in aktualisierter Form an die Giftinformationszentren in Deutschland übermittelt werden. Die Giftinformationszentren sind damit in der Lage, im Vergiftungsfall schnell die notwendigen Hilfsmaßnahmen zu empfehlen.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 885–886 © Springer-Verlag 1999

Mangelhaftes Wissen zur Epidemiologie der Virushepatitiden unter deutschen Medizinstudenten

Mit Interesse haben wir im Bundesgesundheitsblatt 6/99 den Beitrag von Herrn Dr. Nassauer zum Umgang mit der Hepatitis-B-Problematik gelesen [1]. Vor allem der Anlaß für diesen Artikel, daß ein Chefarzt jahrelang keine Kenntnis von seiner Hepatitiserkrankung hatte, weist erneut auf ein bedeutendes Problem in der deutschen Medizinerausbildung und den Umgang mit Infektionskrankheiten hin. In unserer Untersuchung zum Wissen von Medizinstudierenden über die Epidemiologie der Virushepatitiden in Deutschland haben wir untersucht, wie Medizinstudierende zu diesem Thema informiert sind [2]. Denn im Sinne der Infektionsprävention ist dieses Wissen relevant, weil Medizinstudierende durch Praktika infektionsgefährdet sind bzw. nach Studienende Hepatitiserkrankungen diagnostizieren und über Impfungen aufklären müssen. Insgesamt 410 Medizinstudierende wurden befragt, wie sie die jährliche Inzidenz der Virushepatitiden und Sterbefälle durch Leberzirrhose in der BRD einschätzen. Dabei fiel auf, daß das epidemiologische Wissen der Medizinstudierenden über hepatische Erkrankungen einige Defizite aufweist. Die Inzidenz der Virushepatitiden wird sowohl von den Studierenden im zweiten als auch denen im neunten Semester deutlich unterschätzt. Hingegen wird die Zahl der an Leberzirrhose Verstorbenen von beiden Substichproben eher überschätzt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1
Soziodemographische Daten und Ergebnisse der Inzidenzschätzung von Virushepatitiden sowie Sterbefällen an Leberzirrhose durch Medizinstudierende

	Medizinstudierende im 2. Semester (*n=335*)	Medizinstudierende im 9. Semester (*n=75*)
Alter	22,3 Jahre	25,9 Jahre
Geschlecht	w=153 m=182	w=30 m=45
Median und Quartile der Virushepatitis-Inzidenzschätzung	10 000 Fälle [1. Quartile: 1500 Fälle 3. Quartile: 40 000 Fälle]	10 000 Fälle [1. Quartile: 4000 Fälle 3. Quartile: 50 000 Fälle]
Median und Quartile der Schätzung von an „Leberzirrhose" Verstorbenen	10 000 Verstorbene [1. Quartile: 3000 Fälle 3. Quartile: 30 000 Fälle]	35 000 Verstorbene0 [1. Quartile: 5000 Fälle 3. Quartile: 80 000 Fälle]
Prozentualer Anteil der Studierenden mit richtiger Schätzung:		
a) Virushepatitis-Inzidenz (16 586±2000 Fälle)	a) 2,3%	a) 8,0 %
b) Verstorbene an „Leberzirrhose" (19864±2000 Verstorbene)	b) 6,2%	b) 4,8 %

Die Ergebnisse zeigen, daß es im Medizinstudium zu einer verzerrten Einschätzung von praxisrelevanten bzw. infektionsepidemiologischen Problematiken kommt. Vor allem, wenn man bedenkt, daß die Inzidenz sämtlicher Virushepatitiden wegen inapparenter Verläufe und fehlender Meldungen wahrscheinlich acht- bis zehnfach höher liegt als die offiziell gemeldete Inzidenz [3]. Da als Datengrundlage die offiziellen Meldedaten verwendet wurden, handelt es sich letztendlich um einen konservativen Untersuchungsansatz, denn bei Verwendung der geschätzten realen Inzidenzen wäre das Ergebnis noch schlechter ausgefallen. Um dies zu ändern, sollte sich die universitäre Ausbildung von Medizinstudierenden gerade in der heutigen Zeit wieder verstärkt

Jörg Klewer
Universitätsklinikum Dresden, Fetscherstraße 74, D-01307 Dresden

dem Problem der Infektionskrankheiten und besonders den Virushepatitiden zuwenden. Ansonsten besteht die Gefahr, daß Virushepatitiden vielfach nicht erkannt werden und durch nicht eingeleitete Schutzmaßnahmen medizinisches Personal gefährden [4] bzw. sich weiter in der Bevölkerung verbreiten.

Literatur

1. Nassauer A (1999) **Der Betriebsarzt im Spannungsfeld zwischen Schweigepflicht und Meldepflicht.** Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 6: 481–485
2. Klewer J, Seelbach H, Kugler J (1998) **Epidemiologie der Virushepatitiden in Deutschland – Für Medizinstudierende ein unbekanntes Gebiet.** Leber Magen Darm 28: 122–127
3. Kirschner W, Schwardtländer B (1996) **Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten – Ergebnisse der ANOMO-Studie 1988–1994.** Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos, Baden-Baden
4. Baumgarten R (1998) **Virushepatitiden: Vermeidbare Erkrankungen.** Z Ärztl Fortbild Qual Sich 92: 677–680

Umweltbundesamt Bericht, Band 2/99
Durchführung eines Risikovergleichs zwischen Dieselmotoremissionen und Ottomotoremissionen hinsichtlich ihrer kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Wirkungen

Berlin: Erich Schmidt 1999. 302 S., (ISBN 3-503-04862-6), DM 76,-

Der Bericht ist ein Gutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes. Auftragnehmer war das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung. An der Bearbeitung waren weitere Forschungsinstitute beteiligt. Damit repräsentieren die Autoren dieses Berichtes ein weites Spektrum an Sachverstand. Das Gutachten stellt eine Aktualisierung der 1994 vom Sachverständigenrat für Umweltfragen vorgenommenen Risikobewertung kanzerogener und nicht-kanzerogener Wirkungen von Otto- und Dieselmotoremissionen dar. Angesichts der anhaltenden Diskussion über die Frage der Humankanzerogenität von Dieselmotoremissionen und der neuen Erkenntnisse über Wirkungen von Feinpartikeln im allgemeinen ist dieser Bericht ein wichtiger Beitrag vor allem für Weichenstellungen in der Luftreinhaltepolitik für gesundheitsbezogene Anforderungen im Bereich der Motortechnologie und Kraftfahrzeug-Abgasreinigung. Die Ausführungen zur Methodik des Risikovergleichs nehmen einen breiten Raum ein und spiegeln den aktuellen Diskussionsstand wider. Adressat dieser Studie ist damit nicht nur die Politik, sondern alle mit der Methodik der Risikobewertung von kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Schadstoffen befaßten Personen. Die Fülle der zur Bewertung herangezogenen Literaturdaten zu Emissionsfaktoren und Wirkungsstudien wird in zahlreichen übersichtlichen Tabellen dokumentiert. Außerdem enthält jedes Kapitel eine umfassende Dokumentation der verwendeten Literatur.

In den Kapiteln 2.3 bis 2.7 werden die Wirkungen von Stickstoffdioxid sowie etlicher (wie: Aromaten, Aldehyde, Aliphaten, Edelmetalle) bisher weder emissionsseitig noch immissionsseitig geregelter Abgaskomponenten behandelt und eine Risikoabschätzung vorgenommen. Im Kapitel 3.1.5 wird sehr ausführlich die kanzerogene Wirkung von Dieselmotoremissionen und Partikeln im allgemeinen behandelt. Neben den Befunden aus Tierversuchen und epidemiologischen Studien, den bestehenden nationalen und internationalen Bewertungen, werden Hypothesen zum Mechanismus der kanzerogenen Wirkung und zur Frage einer Wirkungsschwelle dargestellt und Konzepte einer quantitativen Risikoabschätzung für kanzerogene Stoffe beschrieben. Die Autoren kommen nach Analyse der Datenlage zu der Bewertung, daß es qualitativ „derzeit keine hinreichende Wahrscheinlichkeit für eine Wirkungsschwelle und ein Nullrisiko durch Partikel in umweltrelevanten Konzentrationen gibt" und daß quantitativ „als Maß für die krebserzeugende Potenz von Dieselmotor (gesamt)partikeln das unit risk des LAI (1992) von 7×10^{-5} pro µg/m³ (für die hier vorgenommenen Risikovergleiche) beibehalten wird". Ferner wird für den unlöslichen Partikelkern von Diesel- und Ottomotoremissionen die gleiche kanzerogene Potenz mit einem daraus resultierenden unit risk von 10×10^{-5} pro µg/m³ angenommen.

Um eine Quantifizierung der Risiken durchführen zu können, mußten die Autoren Festlegungen treffen, die möglicherweise nicht allgemeiner Konsens sind, wie z.B. die Höhe der krebserzeugenden Potenz von Dieselpartikeln und die Ableitung des Risikofaktors (Kap. 3.1.5.4.5 z. B. unit risk versus andere Konzepte). Die Gleichsetzung von Partikeln aus Diesel- und Ottomotoren mangels geeigneter Untersuchungen zu Ottomotorpartikeln wird vielleicht anhand von zukünftigen Studien über die Eigenschaften der verschiedenen Partikelfraktionen in Ottomotoremissionen zu überdenken sein. Trotz dieser Einschränkung ist auch hier das Bewertungskonzept transparent und nachvollziehbar. Das wesentliche Ergebnis dieses Gutachtens ist ein Votum für eine Reduktion der Partikelemissionen vor allem bei Dieselfahrzeugen. Dies erscheint im Blickwinkel der gesundheitlichen Vorsorge auf jeden Fall geboten und ist – wie die Studie zeigt – auch machbar (Euro4- Abgas-Norm mit Partikelfilter).

I. Tesseraux (Hamburg)

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 11 • November 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Bei der 34. Sitzung des Arbeitskreis Blut am 30./31. August 1999 wurde folgendes Votum (V 21) verabschiedet: Ergänzende Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zum Rückverfolgungsverfahren 888

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin und des Robert Koch-Instituts

Trichinellose. Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte Stand 13.08.1999 893

Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte

Arzneimittelschnellinformationen 897

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 888–892 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Bei der 34. Sitzung des Arbeitskreis Blut am 30./31. August 1999 wurde folgendes Votum (V 21) verabschiedet:

Ergänzende Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zum Rückverfolgungsverfahren

In vorangegangenen Voten [1–3] hat der Arbeitskreis Blut Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zu sich daraus ergebenden Rückverfolgungsverfahren ausgesprochen. Diese haben sowohl in die nationale Gesetzgebung (Transfusionsgesetz) wie auch in eine Empfehlung des Rates der Europäischen Union [4] Eingang gefunden.

Infolge einer Neubewertung der Möglichkeiten zur Verminderung des Risikos von Hepatitis C-Virus-Kontaminationen hat das Paul-Ehrlich-Institut Anordnungen zur Testung von Blutspenden mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) erlassen.*

Unter Berücksichtigung der neuen rechtlichen Lage und der Weiterentwicklung der Testmöglichkeiten für Blut- und Plasmaspenden werden die folgenden, die bisherigen Voten ergänzenden, Empfehlungen gegeben.

Eine Neufassung der Rückverfolgungsverfahren unter Zusammenführung der vorausgegangenen Voten [1–3, 8] und Einbeziehung dieser ergänzenden Empfehlungen ist in Vorbereitung.

Untersuchungsabläufe

Die in den „Empfehlungen zum Vorgehen bei reaktiven Screeningtesten auf HIV- oder HCV-Antikörper bzw. HBV-surface-Antigen bei Blut- und Plasmaspenden“ [2] veröffentlichten schematischen Darstellungen der Untersuchungsabläufe wurden neu gefaßt (s. Anhang).

Dabei wurde die seit der Verabschiedung der bisher gültigen Übersichten eingetretene Entwicklung neuer und verbesserter Testverfahren berücksichtigt.

Soweit Einzelfälle von diesen Empfehlungen nicht erfaßt werden, sind die erforderlichen Entscheidungen durch den jeweiligen Verantwortlichen zu treffen.

Vorgehen bei isoliert erhöhten ALT-Werten

Die Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) von 1996 (Neufassung in Vorbereitung) schreiben die ALT-Bestimmung bei jeder Blut- oder Plasmaspende vor und schließen die Verwendung der Spende ab einem festgesetzten Grenzwert aus.

Eine ALT-Erhöhung kann durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Bei ALT-Erhöhungen durch Viren der Herpesvirusfamilie (insbesondere CMV, EBV), die in der Regel eine pathologisch unbedeutende Infektion beim Immungesunden verursachen, ist die weitere Abklärung der ALT-Erhöhung für die Rückverfolgung früherer Spenden entbehrlich. Eine isolierte ALT-Erhöhung (d.h. ohne Reaktivität anderer Screening-Tests einschließlich der HCV-NAT) kann jedoch auch auf eine HBV- und/oder HAV-Infektion hinweisen. Zur Abklärung, ob die Rückverfolgung früherer Spenden notwendig ist, wird die folgende Vorgehensweise empfohlen.

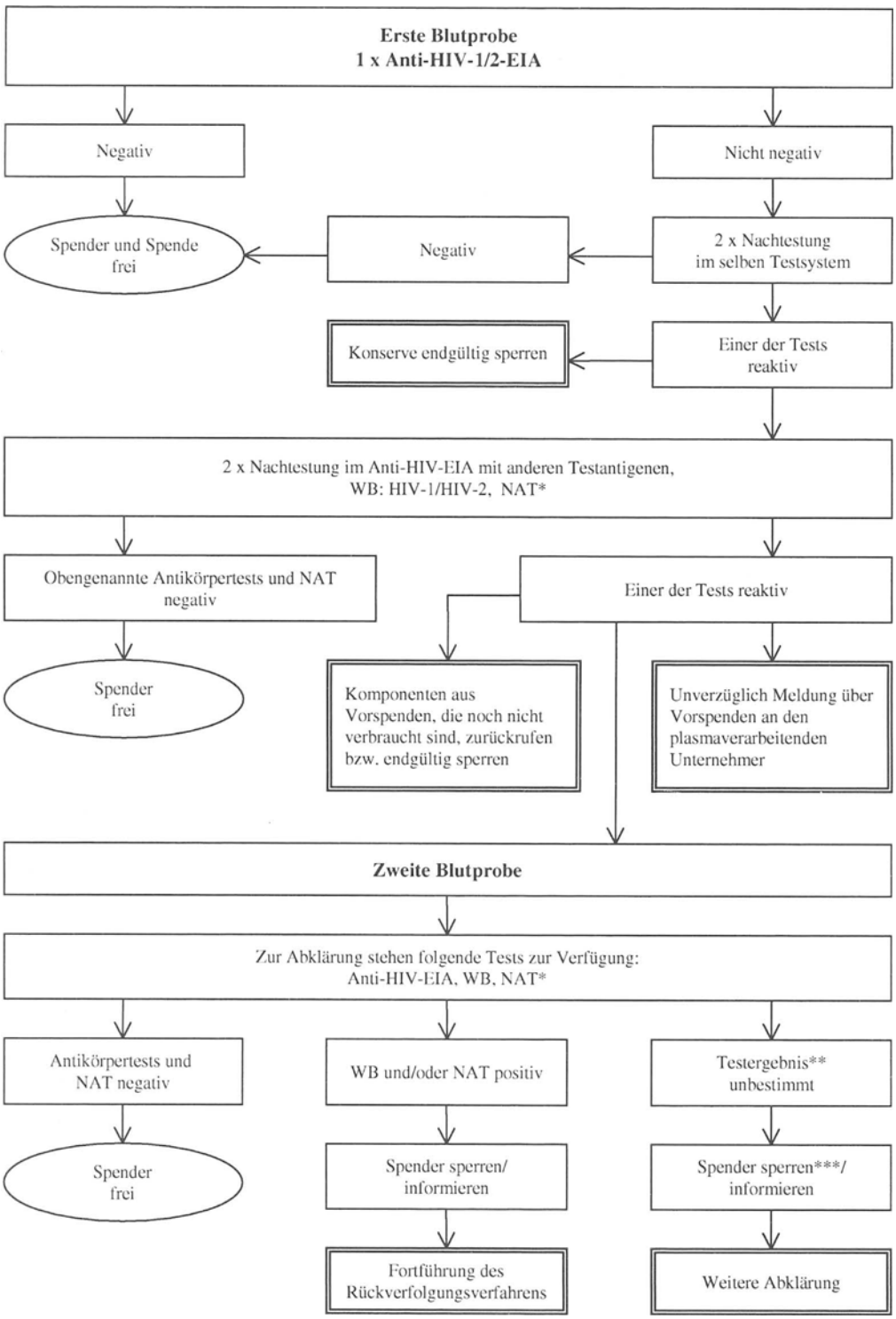
An der Spende mit den Grenzwert überschreitenden ALT-Werten soll, wenn die Tests auf HBsAg, HCV-Genom und Anti-HCV nicht reaktiv sind, zusätzlich auf folgende Erreger untersucht werden:

HAV: Anti-HAV-IgM
HBV: Anti-HBc, wenn reaktiv
Anti-HBc-IgM

Dies gilt auch für Blutproben mit isoliert erhöhten ALT-Werten, die während der

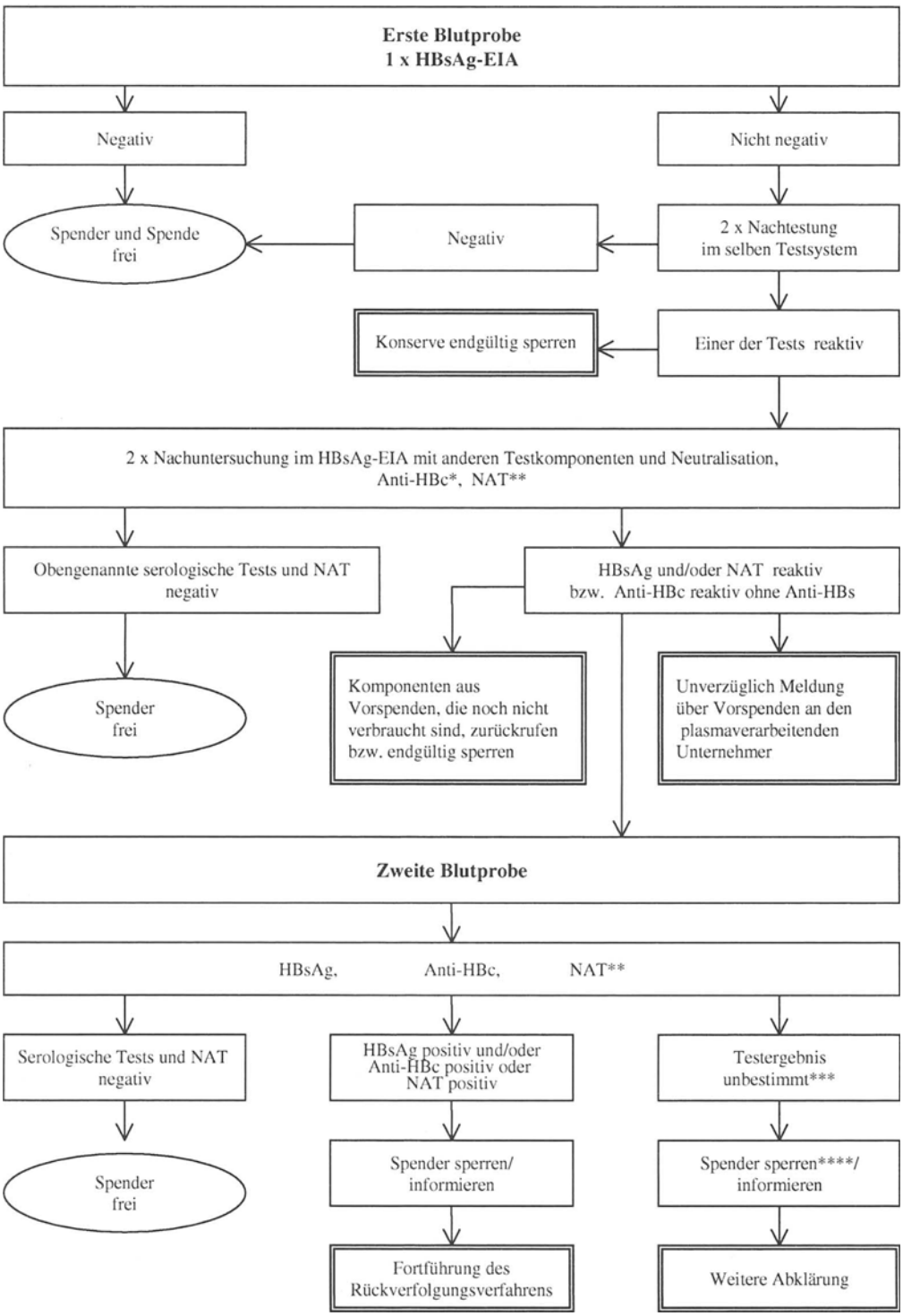
* Erythrozytenpräparate [5], Thrombozytenpräparate [6], Gefrorenes Frischplasma [7]

HIV
Untersuchungsschema
zum Rückverfolgungsverfahren



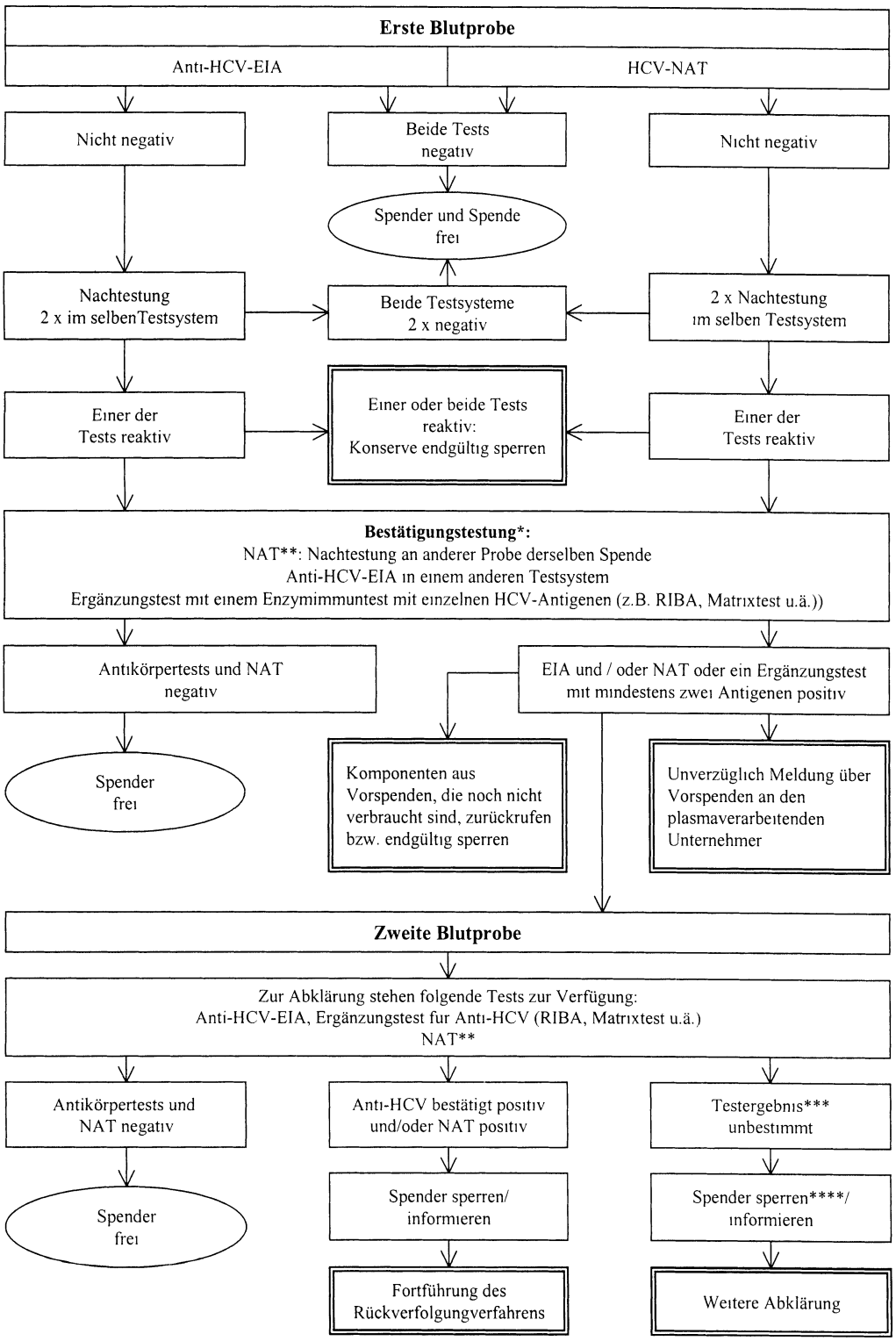
** NAT dient der Abklärung unbestimmter serologischer Testergebnisse. Kommerziell erhältliche NAT-Testsysteme erkennen vorzugsweise HIV-1 Gruppe M, selten O und HIV-2. HIV-1B, welches über 80% der HIV-Infektionen in Deutschland hervorruft, gehört zur Gruppe M. Die geforderte Nachweisgrenze beträgt 400 Kopien Genomäquivalente pro ml.*
*** Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.*
**** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.*

HBV
Untersuchungsschema
zum Rückverfolgungsverfahren



** Bei Nachweis von Anti-HBc und nicht bestätigtem HBsAg-Test ist auf Anti-HBs zu untersuchen. Bei > 100 IU/L Anti HBs ist von Immunität auszugehen. Serokonversion des Anti-HBc führt in jedem Fall zur Rückverfolgung.*
*** Bei positivem HBeAg-Ergebnis kann auf NAT verzichtet werden. Die geforderte Nachweisgrenze der HBV-NAT beträgt 100 Eurohep Einheiten/ml, bzw. 300 Genome/ml.*
**** Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.*
***** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.*

HCV
Untersuchungsschema
zum Rückverfolgungsverfahren



** Die Bestätigungstest ist nicht erforderlich, wenn Anti-HCV-EIA- **und** HCV-NAT-Ergebnis positiv sind.*
*** Die geforderte Nachweisgrenze beträgt 500 IU/ml.*
**** Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.*
***** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.*

Quarantänezeit dem Spender entnommen worden sind.

Bei der Befundkonstellation

Anti-HAV-IgM nachweisbar

werden die Vorspenden der vorangegangenen **sechs Wochen** identifiziert,

bei der Befundkonstellation

HBsAg neg., Anti-HBc-IgM nachweisbar

ist der Spender zu sperren und sind die letzte „negative" Spende und die dieser Spende vier Monate vorausgehenden Spenden zu identifizieren.

Noch vorhandene identifizierte Spenden sind endgültig zu sperren, für andere Zwecke zu asservieren oder zu beseitigen. Noch vorhandene Spenden aus der vorausgegangenen Zeit dürfen erst in den Verkehr gebracht oder angewendet werden, wenn sie durch Nachuntersuchung als unbedenklich eingestuft worden sind. Empfänger von EK und TK aus identifizierten Spenden sind in ein Rückverfolgungsverfahren einzubeziehen.

Der pharmazeutische Unternehmer, der Plasma zur Fraktionierung aus den identifizierten Spenden erhalten hat, ist unverzüglich zu unterrichten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet unverzüglich ein Rückverfolgungsverfahren ein und identifiziert frühere Spenden. Noch vorhandene identifizierte Spenden werden von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen. Falls identifizierte Spenden bereits zu Pools oder Endprodukten verarbeitet worden sind, wird eine Risikobewertung unter Heranziehung von NAT für HAV bzw. HBV und der durchgeführten NAT auf HCV sowie der Validierungsdaten für die Eliminierung und Inaktivierung von Viren durchgeführt.

Zeiträume für das Rückverfolgungsverfahren

In den gültigen Empfehlungen des Arbeitskreises Blut [1, 3] sind das Rückverfolgungsverfahren für Einzelspender- und Kleinpool-Blutpräparate sowie für Plasma zur Fraktionierung beschrieben und Zeiträume für die in ein Rückverfolgungsverfahren einzubeziehenden Vorspenden definiert worden.

Die dort festgelegten Zeiträume sollen vorerst analog auch für in der HCV-NAT reaktiven Spenden gelten. Die Gültigkeit der festgelegten Zeiträume wird regelmäßig nach dem jeweiligen Erkenntnisstand überprüft und gegebenenfalls in einem Votum angepaßt.

Verwendung von Nachuntersuchungsproben im Rückverfolgungsverfahren

Nach der Empfehlung zu Nachuntersuchungsproben des Arbeitskreises Blut [8] sind die Hersteller von therapeutischen Blutkomponenten verpflichtet, für Rückverfolgungsverfahren Nachuntersuchungsproben von jeder Spende aufzubewahren.

Die Untersuchung von Nachuntersuchungsproben dient

- dem Nachvollziehen der zum Zeitpunkt der Spende vorgenommenen Untersuchungen auf Infektionsmarker,
- der Erhebung zusätzlicher Hinweise auf Infektiosität (z.B. Anti-HBc-IgM, HBV-NAT, HIV-NAT),
- im Falle eines Genomnachweises der Identitätsprüfung von Virus-Genomsequenzen bei Spender und Empfänger
- und der Untersuchung auf Krankheitserreger außerhalb der Routinediagnostik.

Diese Untersuchungen unterstützen die Abklärung, ersetzen jedoch nicht das Rückverfolgungsverfahren.

Literatur

1. **Empfehlungen der Ad-hoc-Kommission des Arbeitskreises Blut zum Rückverfolgungsverfahren (look back) für Einzelspender- und Kleinpool-Blutpräparate** (1994) Bundesgesundhbl 37; 12: 513–514
2. **Empfehlungen zum Vorgehen bei reaktiven Screeningtesten auf HIV- oder HCV-Antikörper bzw. HBV-surface Antigen bei Blut- und Plasmaspenden** (1995) Bundesgesundhbl 38; 9: 369–372
3. **Empfehlungen zur Rückverfolgung (look back) infektionsverdächtiger Plasmaspenden für Plasma zur Fraktionierung** (1996) Bundesgesundhbl 39; 9: 358–359
4. **Empfehlungen des Rates vom 29. Juni 1998 über die Eignung von Blut- und Plasmaspenden und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft (98/463/EG)** Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft L203 vom 21.7.1998: 14
5. **Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 25.2.1998**, BAnz Nr. 53: 3835–3836
6. **Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 5.6.1998**, BAnz Nr. 114: 8775–8777
7. **Anordnung zur Verminderung des Risikos von Hepatitis C Virus-Kontaminationen in mittels Plasmapherese hergestelltem gefrorenen Frischplasma.** Bescheid des PEI vom 2.9.1999 an die betroffenen Pharmazeutischen Unternehmer
8. **Empfehlung zu Nachuntersuchungsproben von therapeutischen Blutkomponenten und Rückstellproben von Plasmapools** (1997) Bundesgesundhbl 40; 11: 452–453

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 893–896 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin und des Robert Koch-Instituts

Trichinellose

Erkennung, Behandlung und Verhütung
Merkblatt für Ärzte Stand 13.08.1999*

1 Wesen der Krankheit

Die Trichinose oder Trichinellose ist eine weltweit vorkommende, mild bis tödlich verlaufende Zoonose infolge einer lebensmittelbedingten Infektion mit Fadenwürmern der Gattung *Trichinella*. Kennzeichnend für die Trichinellose ist das plötzliche und unerwartete Auftreten von Epidemien mit teilweise über 1000 befallenen Personen. Wegen der seit 1937 in ganz Deutschland geltenden obligatorischen Trichinenuntersuchung bei den als Infektionsquelle für den Menschen in Frage kommenden Haus- und Wildtierarten ist die Krankheit im Inland sehr selten und bleibt daher meistens differentialdiagnostisch unberücksichtigt.

2 Erreger und Epidemiologie

Die Trichinellose kommt bei Karnivoren weltweit vor. In Deutschland wie in anderen europäischen Ländern ist *Trichinella spiralis* die wichtigste Art. Daneben treten auch *T. nativa, T. britovi, T. nelsoni* und *T. pseudospiralis* beim Menschen auf; diese sind nur ökologisch und zoogeographisch, aber weder morphologisch noch serologisch oder in ihrer klinischen Auswirkung von *T. spiralis* zu unterscheiden. In erster Linie werden Fleischfresser und Allesfresser (Schwein, Wildschwein, Bär sowie der Mensch) befallen. Darüber hinaus ist das Wirtsspektrum der Trichinen sehr groß, da alle warmblütigen Tiere befallen werden können, auch wenn sie nur ausnahmsweise infiziertes Fleisch fressen.

Bei Trichinen werden ein silvatischer und ein domestischer Zyklus unterschieden. Der silvatische Zyklus läuft unter wesentlicher Beteiligung verschiedener wildlebender Raubtiere und Aasfresser ab, wobei sehr unterschiedliche geographische Varianten (gemäßigte Zonen: Fuchs, Wolf, Wildschwein, Bär, Schleichkatze, Puma; Tropen: Hyänen, Warzen- und Pinselschwein; Arktis: Fuchs, Wolf, Bär, Walroß und andere Robben) auftreten. Im domestischen Zyklus befinden sich die Trichinen im Hausschwein und in Ratten, die als Reservoir dienen. Möglicherweise sind Nagetiere das Bindeglied zwischen den beiden Zyklen. Die Rolle des pflanzenfressenden Pferdes für die menschliche Infektion ist nicht restlos geklärt. Beide Zyklen können Ausgangspunkt für die Infektion des Menschen sein. Entscheidend dafür sind Verzehrsgewohnheiten, welche die Aufnahme von rohem oder ungenügend erhitztem Fleisch von infizierten Wirtstieren einschließen. Von besonderer Bedeutung ist das Fleisch von Schweinen, Wildschweinen, Pferden, Bären (Bärenschinken) und Robben. Man vermutet, daß Trichinen erst am Anfang des 19. Jahrhunderts aus China nach Europa eingeschleppt wurden. In Deutschland sind Trichinen sehr selten. Im Haustier (Schwein, Pferd) werden sie seit vielen Jahren kaum noch gefunden. Bei Wildtieren sind sie auch relativ selten (u.a. Wildschwein bis zu 0,01%, Fuchs bis zu 0,1%). In Deutschland ist die Trichinellose deswegen seit Jahrzehnten überwiegend eine Importkrankheit, die im Ausland erworben wird oder durch Fleisch- oder Fleischwarenimporte hervorgerufen wird.

3 Übertragung und Entwicklung im Menschen

Die oral mit dem Fleisch in der Nahrung aufgenommenen Trichinenlarven werden durch die Einwirkung der Verdauungsenzyme im Magen aus ihren Kapseln befreit und mit der Peristaltik passiv bis in den Bereich der oberen zwei Drittel des Dünndarms transportiert, wo sie das Epithel an der Zottenbasis durchdringen. Innerhalb von etwa 24 bis 30 Stunden nach der Infektion durchlaufen sie in der Schleimhaut des Darmes eine rasche Entwicklung zu den adulten, geschlechtsreifen Würmern, wobei sie sich viermal häuten. Nach der Begattung

* Das Merkblatt ist ausschließlich beim Deutschen Ärzte-Verlag GmbH, Dieselstraße 2, D-50859 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut oder beim Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) zu beziehen.

sterben die Männchen relativ schnell ab. Die Weibchen gebären nach weiteren fünf Tagen 1000 bis 1500 Larven in den Lymphsinus der Darmwand und haben eine Lebensdauer von etwa sieben bis acht Wochen. Insgesamt beträgt die enterale Phase etwa 20 Tage. Während dieser Zeit kann vor allem die Besiedlung des Darmepithels durch die Weibchen zu einer akuten Diarrhöe führen.

Über das Lymphgefäßsystem und Portalvenenblut erreichen die jungen Larven (100×8 µm) in wenigen Stunden den arteriellen Kreislauf. Die Weiterentwicklung erfolgt primär in der quergestreiften Muskulatur, bevorzugt werden sauerstoffreiche, d.h. gut durchblutete Muskeln (u.a. Zwerchfell-, Nacken-, Kaumuskulatur, Muskulatur des Schultergürtels einschließlich der Oberarme). Beim aktiven Eindringen werden Muskelfasern zerstört. Nach zwei bis drei Tagen erreichen die Trichinenlarven ihren endgültigen intrazellulären Sitz in Fasziennähe. Die Muskelzelle wird zu einer kapselförmigen „Ammenzelle" transformiert (Dauer vier bis sechs Wochen), in der die Larven bis zu 30 Jahre lang überleben können. Trichinenlarven erreichen ihre Infektionsfähigkeit für einen neuen Wirt etwa 15 bis 21 Tage nach der Infektion. Die auf ca. 1 mm Länge angewachsenen Larven sind spiralförmig aufgerollt. Nach unterschiedlich langer Zeit (sechs Monate bis über einem Jahr) beginnt die Verkalkung zunächst der Parasitenkapsel und erst wesentlich später des Parasiten selbst. Sogar durch die verkalkte Kapsel hindurch konnte ein Stoffwechselaustausch der Trichinen mit dem sie umgebenden Gewebe nachgewiesen werden. Nach verschiedenen Angaben sollen bei einer massiven Infektion die Verkalkungsherde, nicht jedoch die Kapseln selbst, als winzige, makroskopisch sichtbare weiße Pünktchen auf der bei der Obduktion freigelegten Muskulatur für den aufmerksamen Beobachter erkennbar sein.

Der Mensch gilt als hoch empfänglicher Wirt, wobei der Schweregrad der Infektion zum einen von der Anzahl der aufgenommenen Larven und zum anderen von der Wirtsabwehr abhängig ist. Über die Zahl der aufgenommenen Muskeltrichinen, die beim Menschen eine klinische Trichinellose hervorrufen, gibt es sehr unterschiedliche Angaben. Nach den gegenwärtigen Erkenntnissen können mehr als 70 aufgenommene Larven zu einer klinischen Erkrankung führen.

4 Krankheitserscheinungen

Zwischen dem dritten bis fünften Tag nach Aufnahme der Larven schweres Krankheitsgefühl, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, intermittierendes hohes Fieber, gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall), starkes Durstgefühl, manchmal kommen punktförmige Blutungen in der Körperhaut und unter den Nägeln dazu. Vom neunten Tag an bis zu drei bis vier Wochen sind es meist uncharakteristische Symptome: Muskelverhärtung, Muskelschmerzen bei Bewegungsversuchen (vom Patienten teilweise als Gelenkschmerzen empfunden), Heiserkeit, Beschwerden beim Schlucken und Atmen. Charakteristisch sind Gesichtsschwellung (Ödeme der Augenlider, der Unterkiefer), Ödeme in der Knöchelgegend sowie Konjunktivitis, Kopfschmerzen und Sehstörungen (meist Doppelbilder) durch Befall der Augenmuskeln, Tachykardie und eventuell zentralnervöse Störungen. Gefährliche Komplikationen sind Myokarditis, Enzephalitis und Sekundärinfektionen (Bronchopneumonie, Sepsis).

5 Diagnostik

5.1 Klinik

Die Inkubationszeit beträgt zwischen fünf bis 14 Tagen, soll aber bis 46 Tage dauern können. Die Krankheit ist durch eine ungewöhnlich hohe Mannigfaltigkeit von Symptomen, die sich sowohl in ihrem Schweregrad als auch in ihrer Organspezifität stark unterscheiden, gekennzeichnet. In ausgeprägten Fällen ist die Verdachtsdiagnose klinisch und durch die eosinophile Leukozytose rasch und einfach zu stellen. Besonders zwei Wochen nach der Infektion zeigt sich eine bis zu 80% gesteigerte Eosinophilie, die ihren Höhepunkt nach drei bis vier Wochen erreicht, um dann über Wochen und Monate langsam wieder zurückzu-

Tabelle 1
Entwicklung der Trichinen im Menschen

Zeitpunkt	Larvenstadium	Vorgänge
Infektion	eingekapselte Larve in Fleisch	Aufnahme mit der Nahrung
24–30 Stunden p.i.	freigesetzte Larve	über vier Häutungen Entwicklung zur adulten Form und Begattung der Weibchen
5–10 Tage p.i.	begattetes Weibchen	Beginn des Gebärens der Larven (bis zu 1500 Larven je Weibchen)
	neugeborene Larve	Körperwanderung über das Blut- und Lymphgefäßsystem
6–12 Tage p.i.	junge Wanderlarve	Eindringen in die quergestreifte Muskulatur
4–6 Wochen p.i.	junge Muskellarve	Kapselbildung um die meist aufgerollte Larve
5–6 Monate p.i.	eingekapselte Muskellarve	Kalkbildung beginnt, zunächst an den Kapselpolen
ab 1 Jahr p.i.	eingekapselte Muskellarve	Kapsel verkalkt
bis 30 Jahre p.i.	eingekapselte Muskellarve	Stoffwechselaustausch mit dem Wirtsgewebe durch die Kapsel hindurch, auch nach dem Verkalken der Kapsel; Infektionsfähigkeit der Larve erst zu Ende, wenn sie selbst verkalkt ist

(p.i.=post infectionem)

gehen. Leichte und unspezifische Verläufe werden meistens nicht erkannt.

5.2 Laboruntersuchungen

Eosinophilie, Serologie (ELISA, IFT) ab der zweiten bis dritten Krankheitswoche, zum Teil erheblicher Anstieg der muskelspezifischen Kreatinkinase im Serum. Direkte mikroskopische Untersuchung von venösem Blut auf Wandertrichinen in den ersten drei bis vier Wochen möglich (10 ml Blut mit 200 ml 3%iger Essigsäure vermischen, zentrifugieren und Sediment untersuchen). Sicherer ist jedoch die mikroskopische Untersuchung (Vergr. 40–80×) von ungefärbten Muskelbiopsien im Quetschpräparat (zwischen zwei Objektträgern bis zur Durchsichtigkeit komprimieren). Die Entnahme von Muskelbiopsien für den Erregernachweis erfolgt aus dem *M. deltoideus*, *M. pectoralis* (in der vorderen Axillarlinie) oder *M. biceps*. Selten auch Fund von adulten Würmern oder Trichinenlarven im Stuhl.

5.3 Epidemiologie

Wichtige Anhaltspunkte für die Zuordnung von Patienten zu einer Epidemie sind

- Zeitpunkt und Zeitraum
- geographischer Einzugsbereich
- Fallcharakteristika, z.B. Teilnehmer einer Veranstaltung (u.a. Fest-, Jagd- oder Ausflugsgesellschaften), Kunden in einem bestimmten Geschäft oder Restaurant, Abnehmer bestimmter Fleischwaren – wenn die betroffene Ware ermittelt wurde.

Die Fälle können wie folgt eingeordnet werden:

Verdachtsfall

- Eosinophilie (über 1000/mm^3)

Wahrscheinlicher Fall (weist drei oder mehr der folgenden Symptome auf)

- Fieber über 39°C
- intensive Myalgien
- Gesichtsödem (z.B. periorbital)
- Eosinophilie (über 1000/mm^3)

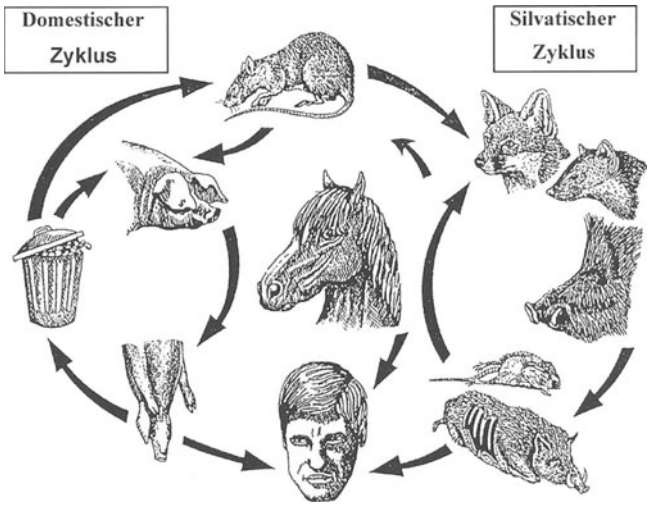


Abb. 1 ▲ **Domestischer und silvatischer Zyklus von Trichinella spiralis (nach Soulé und Dupoy-Camet, 1991)**

Gesicherter Fall

- Nachweis der Parasiten in der Muskelbiopsie oder
- seropositiv für Trichinellose mit oder ohne der o.g. klinischen Symptomatik.

6 Behandlung

Behandlungsmaßnahmen sind um so effektiver je frühzeitiger sie durchgeführt werden, da sie vornehmlich wirksam sind, solange sich Trichinenlarven im Darm oder während ihrer Wanderung zu ihrem endgültigen Sitz in der quergestreiften Muskulatur befinden. Nach der Abkapselung ist ein Therapieerfolg nicht sicher. Diesen Zeitpunkt kann der behandelnde Arzt allerdings nicht bestimmen. Darüber hinaus verläuft die Entwicklung, d.h. die Dauer der Darm- und Wanderphase, aufgrund individueller Eigenschaften der Patienten wie auch der Trichinen unterschiedlich schnell. Aus den genannten Gründen ist in jedem Fall eine kausale Behandlung auch bei relativ später Diagnose empfehlenswert.

Für die Therapie des Menschen empfiehlt sich ein Anthelmintikum auf der Basis von Benzimidazolen. Durch die Chemotherapie werden irreversible Schäden an der Muskulatur verringert. Resistenzentwicklungen sind bisher nicht bekannt. Gebräuchlich sind:

Mebendazol: Reduziert bei höherer Dosierung *Trichinellen* auch in späteren, d.h. verkapselten Stadien, Behandlung in hohen Dosen über 14 Tage (3×20 mg/kg Kgw tgl.);

Kontraindikationen: Schwangere (embryotoxische Wirkung im Tierversuch) und Kinder <sechs Jahren sollten aufgrund fehlender Erfahrungen nicht behandelt werden;

Nebenwirkungen: reversible Erhöhung der Leberenzymwerte, Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel und Leukopenie.

Albendazol: Behandlung über 14 Tage (2×400 mg tgl., Kinder 15 mg/kg Kgw tgl.);

Kontraindikationen: Schwangere, Stillzeit, Kinder < zwei Jahren, Diabetiker;

Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden.

7 Maßnahmen bei einem Ausbruch

Um eine möglichst schnelle Erfassung aller betroffenen Personen zu gewährleisten und mögliche Infektionsquellen aufzudecken und abzustellen, ist die unverzügliche Einschaltung der Gesundheitsbehörden und durch diese der Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsbehörden unerläßlich.

Maßnahmen durch die Gesundheitsbehörden:

- Sicherung der Diagnose (Klinik, Serologie, Biopsie, Epidemiologie)
- Einengung des Ansteckungszeitraumes und Eingrenzung des in Frage kommenden geographischen Raumes
- Befragung der Patienten nach Verzehrsgewohnheiten sowie deren Exposition zu allen rohen Fleisch- und Wurstwaren
- Ermittlung weiterer exponierter Personenkreise
- Information der Ärzte, Behörden und Konsumenten.

Ermittlung der Trichinenquellen und Infektionswege durch die Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsbehörden:

- Sicherstellung und geeignete Aufbewahrung von in Frage kommenden Lebensmittelresten für die parasitologischen Untersuchungen (Trichinennachweis)
- Feststellung der in Frage kommenden Verkaufsorte, -stellen und -zeiträume; Prüfung von Herstellungs- und Verkaufsdatum sowie Aufbewahrungstemperaturen; Ermittlung der Herkunft und Aufbewahrung der Fleischbestandteile ggf. des Zwischenhandels und der Verteilungswege der verdächtigen Waren; Untersuchung der in Frage kommenden Tierkörper oder -teile und Fleischwaren (Trichinennachweis)
- Untersuchungen zur Herkunft der Tiere – Schlachthof, Verarbeitungsbetrieb, Metzgerei oder Jäger (Ort und Zeitpunkt der Schlachtung oder Erlegung bei Wildtieren, Klärung der Frage nach einheimischer Herkunft oder Importware)
- Rückuntersuchungen in dem fraglichen Tierbestand (Analyse von Risikofaktoren)
- sofortige und längerfristige Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Infektionen (Sperrung der in Frage kommenden Produktchargen).

8 Verhütungsmaßnahmen

Fleischuntersuchung

In Deutschland ist die amtliche Trichinenuntersuchung obligatorisch. Jährlich werden etwa 37 Millionen Hausschweine, mehr als 15 000 Pferde und etwa 200 000 Wildschweine auf Trichinen untersucht. Die Trichinellose hat keine praktische Bedeutung für die Gesundheit der Tiere – die Untersuchung dient ausschließlich dem Schutz der menschlichen Gesundheit. Die Trichinenuntersuchung steht mit ihren zugelassenen Methoden unter der Aufsicht der Veterinärbehörden und hat sich als primäre Prophylaxe für den gesundheitlichen Verbraucherschutz seit langer Zeit bewährt. Diese Maßnahme bzw. gleichwertige Schutzmaßnahmen (Einfrieren von Fleisch zur Abtötung evtl. vorhandener Trichinen) sind in der Gesetzgebung der Europäischen Union (EU) für alle Mitgliedsstaaten und für den zwischenstaatlichen Handel von Fleisch grundsätzlich festgeschrieben und gelten auch für aus Drittländern importiertes Fleisch (RL 77/96/EWG in Verbindung mit RL 84/319/EWG). Darin werden sehr detaillierte technische Angaben zur Trichinenuntersuchung aufgeführt.

Die Trichinenuntersuchung ist in einigen Ländern außerhalb der EU nicht vorgeschrieben. In anderen Ländern ist untersuchtes im Gegensatz zu nichtuntersuchtem Schweinefleisch besonders gekennzeichnet. Im Ausland ist deshalb besondere Vorsicht bei Produkten aus Haus- und Einzeltierschlachtungen sowie selbst hergestellten Produkten von erlegtem Wild geboten (insbesondere Rohwaren, wie Rohwurst oder Rohschinken). Bei der Einfuhr von rohem Fleisch bzw. Rohfleischprodukten als Geschenksendungen oder bei Reisemitbringseln ist die Untersuchung im eigenen Interesse nachzuholen (Veterinäramt). In der Vergangenheit waren neben Schweinefleischprodukten u.a. luftgetrocknetes Kamelfleisch und Bärenschinken Auslöser von Infektionen.

Erhitzen von Fleisch

Temperaturen von mindestens 65°C töten Trichinen mit Sicherheit ab. Diese Temperaturen werden im Kern von größeren Fleischstücken, in Knochennähe und im Mikrowellenherd nicht immer erreicht.

Andere Behandlungen von Fleisch

Nach der RL 77/96/EWG ist anstelle einer Trichinenuntersuchung von Tierkörpern und Fleisch von Schwein und Pferd eine genau vorgeschriebene Gefrierbehandlung erlaubt. Die pathogene, nördlich vorkommende Art *T. nativa* ist allerdings gegen das Gefrieren auch bei sehr tiefen Temperaturen besonders widerstandsfähig. Bei Behandlungen wie Räuchern, Pökeln, Trocknung und Salzen ist die Unschädlichmachung der Trichinen sicher, wenn entsprechende Mindesttemperaturen und -einwirkungszeiten bzw. -konzentrationen eingehalten werden. Das in einigen Drittländern, in der EU jedoch nicht, zugelassene Bestrahlen von Fleisch tötet Trichinen bei relativ geringen Dosen ab.

Antiepidemische Maßnahmen

Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung des Geschehens in der Natur und in der Landwirtschaft, um Infektionen der Nutztiere zu verhindern und potentielle Veränderungen, die zu einer Zunahme eines Trichinenbefalls beim Hausschwein führen könnten, rechtzeitig zu erfassen. Daher werden in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Veterinärmedizinischen Referenzlabor für Trichinellose des BgVV mit Hilfe serologischer und anderer Methoden Untersuchungen zur Diagnostik und Epidemiologie der Trichinellose beim Wild (Wildschwein, Rotfuchs) und den Nutztieren (Schwein, Pferd) durchgeführt. Zu weiteren Schwerpunkten gehören Fragen, wie die unschädliche Beseitigung von erlegten Füchsen und anderen potentiellen Wirtstieren, die Rattenbekämpfung im Stall sowie das Verbot der Verfütterung von unbehandelten Küchenabfällen an Hausschweine.

9 Meldepflicht

Die Trichinellose beim Menschen ist nach dem Bundes-Seuchengesetz meldepflichtig bei Erkrankung oder Tod.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 897 © Springer-Verlag 1999

Arzneimittelschnell-informationen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat unter anderem die gesetzliche Aufgabe, Arzneimittelrisiken zu erfassen und zu bewerten. Ziel der Arzneimittel-Schnellinformationen (ASI) ist es, die Fachkreise in die Erfassung von Arzneimittelrisiken miteinzubeziehen, indem diese bereits über erste Anhaltspunkte möglicher Risiken informiert und dadurch in die Lage versetzt werden, durch gezielte Beobachtung und genaue Fallberichte zur Aufklärung des vermeintlichen Arzneimittelrisikos beizutragen. Damit dienen die ASI letztlich dazu, die Bewertung des Arzneimittelrisikos auf eine möglichst breite Erkenntnisbasis zu stützen.

Die ASI informiert daher nicht erst bei Vorliegen eines begründeten Verdachts auf ein bestimmtes Arzneimittelrisiko, sondern bereits zu einem Zeitpunkt, in dem die Verursachung der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch ein bestimmtes Arzneimittel nicht völlig unwahrscheinlich ist (Anfangsverdacht). Die frühzeitige Information der Fachkreise darf daher nicht bereits als abgeschlossene Bewertung von Nutzen und Risiko mißverstanden werden. Neben diesen Verdachtsfällen berichten die ASI auch über Entscheidungen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken und über die Zulassung von Arzneimitteln, die eine herausragende Bedeutung für die Arzneimitteltherapie haben können.

Tabelle 1
Änderungen des Zulassungsstatus auf der Basis von einzelnen Spontanberichten Januar–Juli 1999

Arzneimittel	Wirkstoff	PU	Änderungen *
Dipentum 500 mg; Tabletten	Olsalazin-Natrium	Pharmacia & Upjohn GmbH	**NW:** Myalgie
Mucivital aromatisiert; Pulver	Indische Flohsamenschalen	Laboratories Arkopharma	**NW:** Aufgrund des allergischen Potentials von Indischen Flohsamenschalen sind Überempfindlichkeitsreaktionen mit Einzelfällen von anaphylaktoiden Reaktionen möglich.
Olsalazin 500 mg; Tabletten	Olsalazin-Natrium	Pharmacia & Upjohn GmbH	**NW:** Myalgie
Thymophysin 25/50; Trockensubstanz + Lösungsm.	Proteinhydrolysat	CytoChemia Biologisch-Pharmazeutische Präparate GmbH	**NW:** In Einzelfällen kann es zu allergischen Exanthemen kommen.Es ist nicht auszuschließen, daß es in seltenen Fällen, besonders bei Patienten mit allergischer Diathese, nach Applikation des Präparates zu Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen kann.

** Die Änderungen betreffen die angegebenen Abschnitte der Packungsbeilagen: Anwendungsgebiete (AWG), Nebenwirkungen (NW), Gegenanzeigen (GA), Wechselwirkungen (WW), Dosierung (DOS) oder das Arzneimittel insgesamt (AM). Die Änderungen und Ergänzungen wurden auf Veranlassung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte von den pharmazeutischen Unternehmern vorgenommen.*

1999

November

Regensburg 22.-26.11.
Fachkundelehrgang zur technischen Sterilisationsassistentin/zum technischen Sterilisationsassistenten
Veranstalter ist die Arbeitsgemeinschaft für Fort- und Weiterbildung im Gesundheitswesen: Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg und der Hygiene Arbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V.
Information: Hygienearbeitskreis Oberpfalz und Niederbayern e.V., Adolf-Schmetzerstr. 20, 93055 Regensburg, E. Wienand, Tel.: und Fax: (0941) 795391

■ München 24. - 27.11.
5. Deutscher Kongress für Infektions- und Tropenmedizin
Kongresssekretariat: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., c/o Campus Virchow-Klinikum der Charité, Med. Klinik/Infektiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: (030)450-53638, -53658, Fax: (030)450-53911, e-mail: DKITM5@charite.de, Internet: http://www.DKITM5.mhn.de.

Dezember

■ Paris 5. - 8.12.
The 4th international conference on home and community care for persons living with HIV/AIDS
Konferenzsekretariat: DIXIT International-Paris VIH 99, 71-73, rue Victor Hugo, 92400 Courbevoie, Tel.: 33(0)1-47-885347, Fax: 33(0)1-47-885663, e-mail: gems@dixit-online.com

Bonn 11.12.
Ganztägiger Krankenhaushygiene-Workshop „Prävention, Surveillance und Kontrolle nosokomialer Infektionen in der Pädiatrie"
Fortbildungsveranstaltung des Hygiene-Instituts der Universität Bonn
Thema und Schwerpunkte: Perspektiven der Krankenhaushygiene in der Pädiatrie / Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet der Krankenhaushygiene in der stationären Kinderheilkunde (krankenhaushygienische Anforderungen an die neonatalogische und pädiatrische Intensivmedizin, Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten)
Tagungsort: Beethovenhalle-Südflügel, Wachsbleiche 16, 53111 Bonn
Teilnahme: beschränkt, Anmeldung bis zum 30.9.1999
Teilnehmergebühr: gebührenfrei
Auskunft: Frau Hombach, Hygiene-Institut der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Tel. 0228/287 55 23, Fax: 0228/287 56 45, e-mail: hombach@mailer. meb.uni-bonn.de

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

2000

Januar

Berlin 14.-15.1.
DGHM-Fachgruppe Krankenhaushygiene: 4. Berliner Workshop „Nosokomiale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten"
Themen: Ziel des Workshops ist es am 14.1., mit Hilfe von nationalen und internationalen Referenten die unterschiedlichen Schwerpunkte, die sich aufgrund der verschiedenen Ursachen der Immunsuppression und der daher unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen ergeben, darzustellen, zu analysieren und durch aktuelle Untersuchungsergebnisse zu illustrieren. Der 15.1. ist für die Präsentation von aktuellen Ausbruchuntersuchungen und Surveillance-Ergebnissen bzw. Erfahrungen bei deren Umsetzung reserviert.
Dauer des Workshops am 14.1.: 14.00-20.30 Uhr, am 15.1.: 8.00-13.00 Uhr. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 100 Personen begrenzt. Letzter Termin für die Anmeldung von Kurzvorträgen: 15.11.1999. Die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,- (einschl. Kaffee, Tee, Imbiß).
Organisation und Anmeldung: Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Frau Gebhardt, Heubnerweg 6, 14059 Berlin, Tel.: (030)450 61 002, Fax: (030) 450 61 900, e-mail: ursula.gebhardt @charite.de

■ San Francisco 30.1. - 2.2.
7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
Konferenzsekretariat: Westover Management Group Inc., 115 S. St. Asaph St., Alexandria, VA 22314, Tel.: 703-535-6862, Fax: 703-535-6899, e-mail: info@retroconference.org., Internet: www.retroconference.org

Februar

Amsterdam 13.-16.2.
Zweite Ankündigung: Dritte Europäische Konferenz zu Methoden und Ergebnissen psychosozialer AIDS-Forschung in Amsterdam.
Die Konferenz richtet sich an alle im AIDS-Bereich Tätigen, die in den Bereichen Forschung, Politik, Prävention und Pflege/Betreuung mit psychosozialen Aspekten konfrontiert sind. Letzter Termin für die Einreichung der Abstracts ist der 1. November 1999.
Die aktuellsten Informationen zur Konferenz finden sich auf der Website des für die Durchführung verantwortlichen AIDS Fonds oder können dort auf Anfrage bei Martin van Oostrom angefordert werden.
Postanschrift: Aids Fonds/EUCON, P.O. Box 10845, NL-1001 Amsterdam, Tel.: ++31/20/6262 669; Fax: ++31/20/6275 221, email: eucon@aidsfonds.nl; Internet: www.aidsfonds.nl.

■ Hamburg 21.2.
Lehrgang „Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft„
Veranstalter: Hygiene Institut Hamburg
Auskunft: Frau Bolzendahl, Hygiene Institut Hamburg, Marckmannstr. 129a, 20539 Hamburg, Tel.: (040)42837 252, Fax: (040)42837 278

März

Bonn 29.-31.3.
8. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHUI)
Themen: Wasserhygiene, Hygiene in privaten und öffentlichen Einrichtungen, Hygiene in Krisensituationen

Auskunft: Kirsten Oltmanns, Hygiene-Institut, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287 47 77, Fax: 0228/287 48 85, e-mail: Oltmanns@mailer.meb.uni-bonn.de, Internet: www.meb.uni-bonn.de/hygiene/

April

Buenos Aires, Argentinien 10.-13.4.
9th International Congress on Infectious Diseases
*Site web/contact:*http://isid.org/9th_congress/9congress.html

Baltimore, MD 16.-21.4.
13th International Conference on Antiviral Research
Site web/contact: http://www.isar-icar.com

Mai

Stockholm, Schweden 28.-31.5.
10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Site web/contact: http://194.71.244.12/eccmid

Juni

München 13.-17.6
Vielfalt und Einheit - Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40,
e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

August

Helsinki, Finland 20.-23.8.
IV. European Chlamydia Congress – Chlamydia'2000
Auskunft: Chlamydia'2000 c/o CMS, P.O.Box 151, 00141 Helsinki, Finland; Tel.: +358 0 175 355. Fax: +358 0 170 122, e-mail: 74161.1110@Compuserve.com

September

Toronto, Kanada 17.-20.9.
40th ICAAC
Site web/contact: http://www.asmusa.org/mtgsrc/mtgs.htm

Oktober

Glasgow, UK 22.-26.10
5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Contact: Gardiner-Caldwell Communications +44 1625 664 222

November

Hamburg 22.-25.11.
5. Deutscher Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin DIVI
Ort: CCH-Congress Centrum Hamburg
Themen: Intensivstationsmanagement / Polytrauma / Rettungs- und Notfallmedizin / Organversagen / Infektion / Grenzen der Intensivtherapie / Transplantation
Kongreßintegriert finden auch diesmal ein Pflegesymposium und ein Rettungsdienstsymposium statt. Es werden ca. 5000 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum erwartet.
Auskunft: DIVI 2000, CCH-Congress Organisation, Postfach 30 24 80, 20308 Hamburg, Tel.: (040)3569-2247, Fax: (040)3569-2269, e-mail: divi2000@cch.de

Ihr Schlüssel zur Infektiologie!

H. Hahn, Freie Universität Berlin;
D. Falke, Universität Mainz;
S.H.E. Kaufmann, MPI für Infektionsbiologie, Berlin;
U. Ullmann, Universität Kiel (Hrsg.)

Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie

Mitbegründet von **P. Klein**
3., komplett überarb. u. aktualisierte Aufl. 1998.
XVIII, 1046 S., 354 Abb., 158 Tab., Geb.
DM 89,-; öS 650,-; sFr 81,-
ISBN 3-540-64484-9

Trotz großer Fortschritte durch Schutzimpfungen, Antibiotika und Hygiene sind Infektionen weltweit die häufigste Todesursache geblieben. So ist ein Großteil des klinischen Alltags der Verhütung, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten gewidmet.
Die klinisch relevanten Zusammenhänge stehen im Vordergrund dieses umfassenden Lehrbuchs. Die ausgefeilte Didaktik mit Erregersteckbriefen, strukturierten Zusammenfassungen und zahlreichen Abbildungen erleichtert den Einstieg in die komplexe Thematik und erhöht seinen Nutzen als Nachschlagewerk.

Springer-Verlag · Postfach 14 02 01 · D-14302 Berlin
Tel.: 0 30 / 82 787 - 2 32 · http://www.springer.de
Bücherservice
Fax 0 30 / 82 787 - 3 01
e-mail: orders@springer.de
Zeitschriftenservice
Fax 0 30 / 82 787 - 4 48
e-mail: subscriptions@springer.de

Springer

Preisänderungen (auch bei Irrtümern) vorbehalten · MLF.SV.MC · 5461a/MPPL/V/2ha

Topaktuelle Themen *für die klinische* Praxis

Die erfolgreiche Buchreihe „Ökosystem Darm" spiegelt interdisziplinär die Fortschritte auf dem Gebiet der Erforschung, Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen wider.

T. Kirchner, B. Lembcke, M.J. Kist (Hrsg.)

Ökosystem Darm VIII

Mikrobiologie Tumorpathogenese Neurogastroenterologie Grundlagenforschung für neue Therapieoptionen

1998. Etwa 330 S. 100 Abb. Brosch.
DM 128,-; öS 935,-; sFr 116,50
ISBN 3-540-64837-2

Inhalt: Neues zur Pathogenese gastrointestinaler Tumoren • Pilze im Darm • Molekular- und zellbiologische Entwicklungen • Helicobacter pylori • Neurogastroenterologie • Neue Parasiten • neue Krankheiten.

M. Kist, W.F. Caspary, M.J. Lentze, (Hrsg.)

Ökosystem Darm VII

Funktionsstörungen, Pädiatrische Gastroenterologie, Mikrobiologie, Klinische Manifestation

1996. XIV, 361 S. 90 Abb., 40 Tab. Brosch. **DM 88,-**; öS 643,-; sFr 80,50
ISBN 3-540-61817-1

W.F. Caspary, M. Kist, M. Zeitz (Hrsg.)

Ökosystem Darm VI

Immunologie, Mikrobiologie, Funktionsstörungen, klinische Manifestation

1994. XIII, 309 S. 73 Abb., 54 Tab. Brosch.
DM 88,-; öS 643,-; sFr 80,50
ISBN 3-540-58548-6

Springer-Bücher erhalten Sie in jeder Buchhandlung.

Nutzen Sie dieses Wissen, das Ihnen Informationsvorsprung in den aktuellen gastroenterologischen Praxisfragen bietet!

Springer

Preisänderungen (auch bei Irrtümern) vorbehalten • d&p.5682.MPP/V/2h

Springer-Verlag · Postfach 14 02 01 · D-14302 Berlin
Tel.: 030 / 82 787 - 232 · http://www.springer.de
Bücherservice · Fax 0 30 / 82 787 - 301 · e-mail: orders@springer.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 901 © Springer-Verlag 1999

Editorial

H. H. Dieter • Umweltbundesamt

Qualitäts- und Handlungsziele zum Schutz des Trinkwassers

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die menschliche Gesundheit ist zwar ein besonders wichtiges, doch selbst innerhalb des Systems „Trinkwasserversorgung" nur eines von mehreren denkbaren Schutzzielen. Daneben gibt es die Schutzziele „ästhetische Qualität" und „natürliche Reinheit" von Trinkwasser sowie „technischer Schutz" und „zuverlässige Funktionalität" des Gewinnungs-, Aufbereitungs- und Verteilungssystems.

Auswahl und Höhe unserer Trinkwassergrenzwerte seit 1976 stützen sich also je nach Parameter auf sehr unterschiedliche Schutzzieloptionen, die können sowohl dem Regelungsbedarf der trinkwasserbezogenen Umwelthygiene sowie dem der trinkwasserbezogenen Gefahrenabwehr oder Zwischensituationen entstammen können. Beide Regelungsbereiche sind insofern zwei Pole eines geschlossenen Regelsystems.

Zum Pol trinkwasserbezogene Gefahrenabwehr des Regelsystems ein Beispiel (Blei): Blei ist ein vor allem für Säuglinge toxisches Nervengift. Es ist bisher nicht möglich, beim Vorliegen bleierner Hausinstallationen die Unterschreitung der gesundheitlich duldbaren Höchstkonzentration in Höhe von 10 µg/l sicherzustellen. Als Gründe werden der Vorrang der Funktionalität des Gesamtsystems „Trinkwasserversorgung" und seine technische Trägheit geltend gemacht. Im vorliegenden Heft berichtet das Stadtgesundheitsamt Frankfurt/M über sein Vorgehen zur Vermeidung korrosionsbedingter Bleibelastungen des Trinkwassers. Der Autor belegt, daß es sehr wohl gelingt, durch Umsetzung eines intelligenten Maßnahmenplans in überschaubarer Zeit das Trinkwasser nicht nur „super", sondern auch bleifrei zu machen. Die geplante Novelle der

Trinkwasserverordnung enthält den rechtlichen Rahmen für solche Maßnahmenpläne, die für Situationen gedacht sind, wo in Zukunft eine Grenzwertüberschreitung rechtlich (also befristet) zulässig sein soll.

Das Beispiel zeigt zudem, daß das „Blei-Moratorium" der neuen EU-Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG weniger mit der technischen Trägheit des Systems „Trinkwasserversorgung" als mit politischer Bleischwere in einigen EU-Ländern zu tun hat.

Ein weiteres Beispiel sind die Qualitätsziele: Ein nachhaltiger Schutz des Trinkwassers darf sich nicht darauf beschränken, möglichst viele Umweltkontaminanten sozusagen „auf Vorrat" toxikologisch zu bewerten. Der Schutz des Menschen vor umweltbedingten, gesundheitlich nachteiligen Veränderungen durch anthropogene Einflüsse auf das Trinkwasser wäre unter dieser Voraussetzung nur als extrem aufwendiges Beobachtungs- und technisches Nachsorgesystem zu konzipieren. Die Trinkwasseraufbereitung wäre in einem solchen System das einzige, dazuhin leicht verwundbare Sch(m)utzfilter für den Verbraucher.

Die gesundheitspolitisch günstigere Alternative heißt nachhaltiger Gewässerschutz. Diesem Ziel dient auch die Aufstellung von Qualitätszielen für Ressourcen, deren Verschmutzung vorerst weiterhin anhält - trotz emissionsseitiger Vermeidungsmaßnahmen nach Stand der Technik.

Zu den trinkwasserrelevanten Kontaminanten gehören immer noch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) und organische Chlorverbindungen (HKW). Für HKW und für die PAK liegen nun Qualitätsziele für Oberflächengewässer in Form einer Empfehlung der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes vor (s. Seite 969). Sie ist ein wichtiger Beitrag zur trinkwasserbezogenen Umwelthygiene.

Das Thema ist damit aber nicht abgehakt. Die Entwicklung der Kontaminationssituation in sensiblen Rohwässern wird weiterverfolgt mit dem Ziel, emissionsseitige Maßnahmen für den Gesetzgeber zur Verminderung vermeidbarer Kontaminationen zu benennen. Ein Qualitätsziel in Höhe eines möglichen Vorsorge-Grenzwertes für diese Stoffgruppen zwänge den Wasserversorgern dagegen ein „Schwarze Peter"-Spiel auf, in dem sie anders als in ihren Kooperationsabkommen bei landwirtschaftlichen Pestiziden sehr schlechte Karten hätten. In wunderbarer Pervertierung des Vorsorgegrundsatzes wären sie dann möglicherweise doch gezwungen worden, die verwundbare Rolle des Sch(m)utzfilters zu übernehmen.

Ihr

H. H. Dieter

Dr. H.H. Dieter
Umweltbundesamt, Postfach 33 00 22,
14191 Berlin

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 902–910 © Springer-Verlag 1999

W. Hentschel • A. Karius • U. Heudorf
Stadtgesundheitsamt Frankfurt

Das Frankfurter Bleiprojekt

Maßnahmen zur Einhaltung des Grenzwertes für Blei im Trinkwasser

Zusammenfassung

Durch die am 3.11.1998 vom Europäischen Parlament verabschiedete Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaft über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch muß eine Absenkung des Bleigrenzwertes in Deutschland von derzeit 0,040 mg/l auf 0,025 mg/l bis spätestens zum Jahr 2003 und auf 0,010 mg/l bis spätestens zum Jahr 2013 erfolgen. Da in Frankfurt a.M. bekannt war, daß noch ca. 7800 Liegenschaften mit bleihaltigen Hausinstallationen ausgestattet sind, wurde ab 1997 im Stadtgesundheitsamt das „Blei-Projekt" gestartet, mit dem eine Untersuchung und ggf. erforderliche Sanierung aller betreffenden Häuser binnen max. zehn Jahren ab 1996 unter dem Aspekt der Kostendeckung durchgesetzt werden soll. Pro untersuchtem Haus wurden mehrere Proben entnommen, um das Stagnationsproblem adäquat zu berücksichtigen.

In 50% der von uns untersuchten Wohnungen, unter denen sich auch Hausinstallationen ohne Bleileitungen befanden, wurde der ab dem Jahr 2013 geltende Grenzwert von 0,010 mg/l bereits erreicht. Bei einer nur aus bleihaltigen Hausinstallationen bestehenden Stichprobe ist aufgrund unserer Daten zu erwarten, daß dieser Wert sogar deutlich überschritten würde. Der Mittelwert der Leitungsproben nach 3 Stunden Stagnation überschreitet mit 0,034 mg/l den ab dem Jahr 2003 geltenden Grenzwert von 0,025 mg/l klar. Aus der Fachdiskussion ist bekannt, daß sich die zukünftigen Grenzwerte nicht mit Aufbereitungsmaßnahmen wie Phosphatierung u.ä. einhalten lassen werden, sondern daß der Austausch der Bleileitungen gegen Leitungen aus geeigneten Werkstoffen der einzig in Frage kommende Sanierungsweg ist. Auch mit Innenbeschichtungen arbeitende Sanierungstechniken können derzeit nicht empfohlen werden. Schon die Festsetzung des Trinkwasser-Grenzwertes für Blei von zunächst 0,025 mg/l ab dem Jahr 2003 bedeutet daher, daß nahezu jede bleihaltige Hausinstallation bis dahin durch vollständiges Austauschen der Bleirohre saniert werden muß. In jedem Fall gilt dies für die Einführung des Parameterwertes von 0,010 mg/l ab dem Jahr 2013, was faktischen einem Verbot von Bleileitungen gleichkommt.

Aus den gegebenen Fristen und den hier gemachten Erfahrungen hinsichtlich der benötigten Bearbeitungszeiten ist die Erkenntnis abzuleiten, daß ein Vollzug der Trinkwasserverordnung ohne ein möglichst auf klare europaweite Rechtsvorschriften gegründetes Verbot in den meisten betroffenen Bundesländern, Kreisen und kreisfreien Städten nicht möglich sein wird und somit die seitens der die Bundesrepublik Deutschland als EG-Mitgliedsstaat eingegangenen Verpflichtung zur Einhaltung des Parameterwertes für Blei nicht erfüllt werden kann. Ein Verbot für Bleileitungen würde die Einhaltung des Parameterwertes ermöglichen, Rechtsklarheit sowohl für die Verbraucher als auch für die Eigentümer von Hausinstallationen bringen, erhebliche Mittel für Untersuchungs- und Verwaltungskosten einsparen lassen, die ohnehin unumgängliche Sanierung von bleihaltigen Hausinstallationen für die Eigentümer besser planbar machen sowie Rechtsstreitigkeiten über die Interpretation von Meßwerten vermeiden.

Schlüsselwörter

Trinkwasser · Bleileitungen

---

ie am 3.11.1998 vom Europäischen Parlament verabschiedete Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaft über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch [1] muß in nationales Recht übergeleitet werden. Dazu ist die deutsche Trinkwasserverordnung [2] binnen zwei Jahren zu novellieren und der Grenzwert für Blei von derzeit 0,040 mg/l in einem stufenweisen Vorgehen auf 0,010 mg/l abzusenken. Hierfür ist ein maximaler Zeitrahmen von insgesamt 15 Jahren festgelegt. EG-weit wird zunächst für weitere fünf Jahre der bisherige Wert von 0,040 mg/l gültig sein. Die erste Senkung auf zunächst

W. Hentschel
Stadt Frankfurt am Main, Stadtgesundheitsamt,
D-60275 Frankfurt am Main

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 902–910 © Springer-Verlag 1999

W. Hentschel · A. Karius · U. Heudorf

The Frankfurt Lead-Project. Measures to meet the limit value for lead in drinking water

Summary

On 3.11.1998 the Drinking Water Directive passed the European Parliament. This new directive will lower the current limit value for lead in Germany from 0,040 mg/l to 0,025 mg/l in 2003 and to 0,010 mg/l in 2013. Since there are still around 7800 premises with plumbing-systems containing lead-pipes in Frankfurt, the Stadtgesundheitsamt started the „Frankfurt Lead-Project" in 1997. Aim of the project was the investigation and, if necessary, the order to exchange all concerned plumbing systems. The owners of the buildings are liable to a fee for these measures of the local public health service, thus covering of the costs should be attainable. Within the project 3 to 5 water probes from each concerned building were sampled, to take the stagnation-problem into account. The drinking water of 50% of the investigated flats reached the EG-parametric value of 0,01 mg/l, which has to be transferred into national law from 2013 on the latest. Houses with plumbing-systems not containing lead were part of this sample. A sample of houses with only lead containing plumbing systems would result in considerably higher values. The mean lead-concentration after a stagnation-period of 3 hours was 0,034 mg/l and therefore significantly exceeded the EG-parametric value of 0,025 mg/l. Experts agree that the future EG-parametric values can not be met with special water treatments, but only by replacement of lead pipes by pipes composed of other suitable materials. Even pipe-coating techniques can not be recommended at this time.
To our experience the new EG-parametric-value for lead of 0,025 mg/l, which has to be transferred into national law by the european member states from 2003 on, will require the sanitation of nearly every house with a lead-containing plumbing system. All the more so because the EG-parametric-value of 0,10 mg/l will become effective from 2013 on, what factually equals a prohibition of lead-pipes.
Considering the time given by the EG-Drinking Water Guideline and the experience reported here we conclude that compliance with the new EG-parametric values would not be possible for most of the German cities and communities having a lead-pipe problem. It is foreseeable therefore, that the Federal Republic of Germany will have to face complaints for non-compliance with the parametric value from the European Commission. Based on the experiences with the lead-project we would recommend the prohibition of lead pipes whithin domestic distribution systems as an appropriate measure to achieve compliance with the parametric value for lead. Such a prohibition would make it possible to meet the parametric value for lead, create a reliable legal situation for both consumers and owners of the concerned plumbing systems, save considerable expenses for staff and laboratory tests, make the exchange of lead-containing installations easy to plan and would avoid conflicts about the interpretation of monitoring results.

Key words

Drinking water · Lead pipes

0,025 mg/l muß nach längstens fünf Jahren erfolgen. Bis zu der Anwendung von 0,010 mg/l als Grenzwert ist nochmals eine Übergangszeit von höchstens zehn Jahren vorgesehen (Tabelle 1).

Gründe hierfür sind neuere toxikologische Erkenntnisse, vor allem bezüglich der Bleiwirkung auf den Gehirnstoffwechsel bei Kindern, der bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen erheblich höheren Bleiresorptionsrate sowie wegen der nur schwachen plazentaren Schranke für Blei [3]. Somit bestehen die Voraussetzungen dafür, daß auch der letzte für die Allgemeinheit relevante Belastungspfad für Blei ausgeschaltet wird, nachdem das Benzin-Bleigesetz und andere gesetzliche Regelungen bereits zu einem Rückgang der Bleibelastung der deutschen Bevölkerung geführt haben. Die Verbreitung von bleihaltigen Hausinstallationen ist historisch bedingt und je nach Stadt und Kreis sehr unterschiedlich. Während z.B. in Frankfurt a.M. eine Vielzahl von bleihaltigen Hausinstallationen existieren, kommen in der Nachbarstadt Wiesbaden so gut wie keine Bleileitungen vor [4]. Generell ist aber bekannt, daß bleihaltige Hausinstallationen besonders häufig im nördlichen und östlichen Bundesgebiet vorkommen.

Das Frankfurter Blei-Projekt

Nach Erkenntnissen aus dem Jahre 1986 sollten in Frankfurt a.M. noch ca. 7800 Liegenschaften mit 55 000 Wohnungen über Trinkwasserinstallationen aus Blei verfügen. Demnach mußte davon ausgegangen werden, daß ca. 10% aller Frankfurter Bürger zumindest zeitweilig Trinkwasser mit erhöhten Bleigehalten zu sich nehmen. In Frankfurt a.M. sind zwar die im städtischen Besitz befindlichen bleihaltigen Hauseinführungsleitungen vom Versorgungsunternehmen bis heute gänzlich entfernt worden, viele privateigene Hauseinführungsleitungen und Hausinstallationen bestehen aber noch aus Blei. Die Bleikonzentration des Frankfurter Trinkwassers nach Passage des Verteilungsnetzes liegt bei <0,002 mg/l. In Hausinstallationen waren

Tabelle 1
Späteste Fristen der Absenkung des Bleigrenzwertes für Trinkwasser in Deutschland nach der EG-Richtlinie über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch [2]

Zeitraum	Jahre	Grenzwert
bis November 2003	5 Jahre	0,040 mg/l
Dezember 2003–November 2013	5–15 Jahre	0,025 mg/l
ab Dezember 2013	Nach 15 Jahren	0,010 mg/l

hingegen aus früheren Untersuchungen Bleigehalte bis zu 1,980 mg/l bekannt. Folglich bestand beim Stadtgesundheitsamt Frankfurt a.M. ein großes Interesse an einer Revision dieser Daten mit dem Ziel, Zug um Zug alle bleihaltigen Trinkwasser-Hausinstallationen in Frankfurt a.M. der Sanierung zuzuführen.

„Ungefähr 10% aller Frankfurter Bürger nehmen zumindest zeitweilig Trinkwasser mit erhöhten Bleigehalten zu sich."

Zu diesem Zweck stellten die Stadtwerke Frankfurt a.M. dem Gesundheitsamt auf dessen Bitte hin eine aus Erhebungen des Jahres 1986 stammende Liste der Frankfurter Liegenschaften zur Verfügung, in denen die Außendienstmitarbeiter der Stadtwerke Frankfurt bei Ermittlungen auf der Grundlage der AVB-WasserV vom 20. Juni 1980 [5] Trinkwasserinstallationen aus Blei nach dem Wasserzähler festgestellt hatten.

An die Einhaltung des Parameters Blei sind in der z.Zt. geltenden Trinkwasserverordnung keine Bedingungen geknüpft, wie sie etwa bei Kupfer bezüglich der Stagnation existieren. In gerichtlichen Entscheidungen werden daher die Konsequenzen von Überschreitungen des Bleigrenzwertes unterschiedlich interpretiert [6–9]. Aus diesem Grund bestand Bedarf an einer geeigneten Probenahmestrategie, der wegen der Dynamik der Bleilösung in einer Hausinstallation eine große Bedeutung zukommt. Literaturangaben hierzu sind eher spärlich. Deshalb wurde im Stadtgesundheitsamt Frankfurt a.M. ein speziell auf diese Fragestellung hin abgestimmtes Probenahmeverfahren entwickelt [10, 11]. Nachdem diese Grundlagen zur Verfügung standen, wurde im Jahr 1996 im Stadtgesundheitsamt das „Blei-Projekt" entwickelt und anschließend mit der Durchführung begonnen. Eine Vorbedingung für den Start dieses Projektes war die Verpflichtung, es durch eine adäquate Gebührenerhebung und günstige Labortarife möglichst kostendeckend für die Stadt Frankfurt a. M. zu gestalten. Die Laufzeit wurde in der Planungsphase längstens zehn Jahre angesetzt. Das Frankfurter Bleiprojekt ist innovativ, weil unseres Wissens erstmals in der Bundesrepublik routinemäßig amtliche Trinkwasseruntersuchungen in Hausinstallationen auf der Grundlage des § 8(3) TrinkwV mit dem Ziel der Kontrolle der Wasserqualität am Zapfhahn von einem Gesundheitsamt durchgeführt werden und die rechtliche Durchsetzung von ggf. erforderlichen Sanierungsmaßnahmen sowie das Prinzip der Kostendeckung dabei integrale Projektbestandteile sind. Aufgrund der Auflagen zur Kostendekkung wurden sowohl die Probenahme als auch die Analytik bundesweit ausgeschrieben und fremd vergeben.

Als Maßnahme zum Verbraucherschutz wird streng darauf geachtet, daß die Eigentümer ihre Mieter umgehend von den Bleikonzentrationen ihres Trinkwassers schriftlich in Kenntnis setzen. Damit soll sichergestellt werden, daß die Mieter sich bis zu einer Sanierung gegen die Aufnahme von Blei über das Trinkwasser durch Ablaufenlassen oder durch Substitution schützen können. Das Projekt begann nach einiger Vorbereitungszeit im März 1997, die erste Probenahmeserie lief ab September 1997. Für das Projekt wurde innerhalb der zuständigen Fachabteilung eine eigene, auf die Projektlaufzeit befristete Planstelle (Inspektor im nichttechnischen Dienst) geschaffen, über die die allgemeine Projektabwicklung, die Koordination der Messungen, die Einleitung der entsprechenden Verwaltungsverfahren und die Dokumentation abgewickelt werden. Die Projektabwicklung erfolgt EDV-gestützt durch eine auf die Anforderungen des Frankfurter Blei-Projektes abgestimmte, selbst entwickelte Datenbankanwendung, die auch die automatisierte Erstellungen von Gebührenabrechnungen durch die Sachbearbeiterin beinhaltet.

Handlungsschema

Das Vorgehen im Rahmen des Blei-Projektes wird nachfolgend stichwortartig und in der Abb. 1 als Fließschema dargestellt:

- Ermittlung der derzeitigen Eigentumsverhältnisse über ein Anschreiben an die Eigentümer und Aufforderung, Auskunft über die derzeitigen Werkstoffe der Hausinstallation zu geben,
- Einstellung der Ermittlungen bei Vorlage einer Bescheinigung eines beim Wasserversorgungsunternehmen zugelassenen Installationsbetriebes, daß keine Trinkwasser-Bleileitungen in der betreffenden Liegenschaft mehr vorhanden sind oder bei anderen nachvollziehbaren und glaubhaften Nachweisen wie z.B. Originalrechnungen von Sanierungen,
- Anordnung einer amtlichen Wasseruntersuchung, falls die Hausinstallation noch bleihaltig ist oder bei unklaren Auskünften,
- Durchführung der Probenahme an der am ungünstigsten gelegenen Küchenzapfstelle des betreffenden Hauses und Analyse durch die beauftragten Unternehmen,
- Aufforderung zur Sanierung binnen Jahresfrist ab Feststellung der Grenzwertabweichung, sofern der Bleigrenzwert der TrinkwV in der amtlichen Wasseruntersuchung in einer der Proben überschritten wurde,
- Veranlassung einer Information des Eigentümers an seine Mieter über das Ergebnis der amtlichen Untersuchung im Fall der Grenzwertüberschreitung und Darlegung der Schutzmaßnahmen bis zur Sanierung,
- Einleitung entsprechender Rechtsverfahren, wenn der Sanierungsaufforderung nicht entsprochen wird oder wenn Ordnungswidrigkeiten nach der TrinkwV vorliegen,
- Nachuntersuchungen nach einem Jahr bei denjenigen Liegenschaften, bei denen das Trinkwasser in der Erstuntersuchung zwischen 0,020 und 0,040 mg Blei/l enthielt.

Durchführung der amtlichen Wasseruntersuchung

Die sichere Feststellung des Bleigehaltes des Trinkwassers in einer Wohnung eines Wohnhauses setzt streng genommen die Messung des Bleigehaltes in jeder Wohnung voraus. Angesichts der Vielzahl der betroffenen Wohnungen in Frankfurt und des damit für den Eigentümer verbundenen hohen finanziellen Aufwandes für die Wasseruntersuchungen wird aus

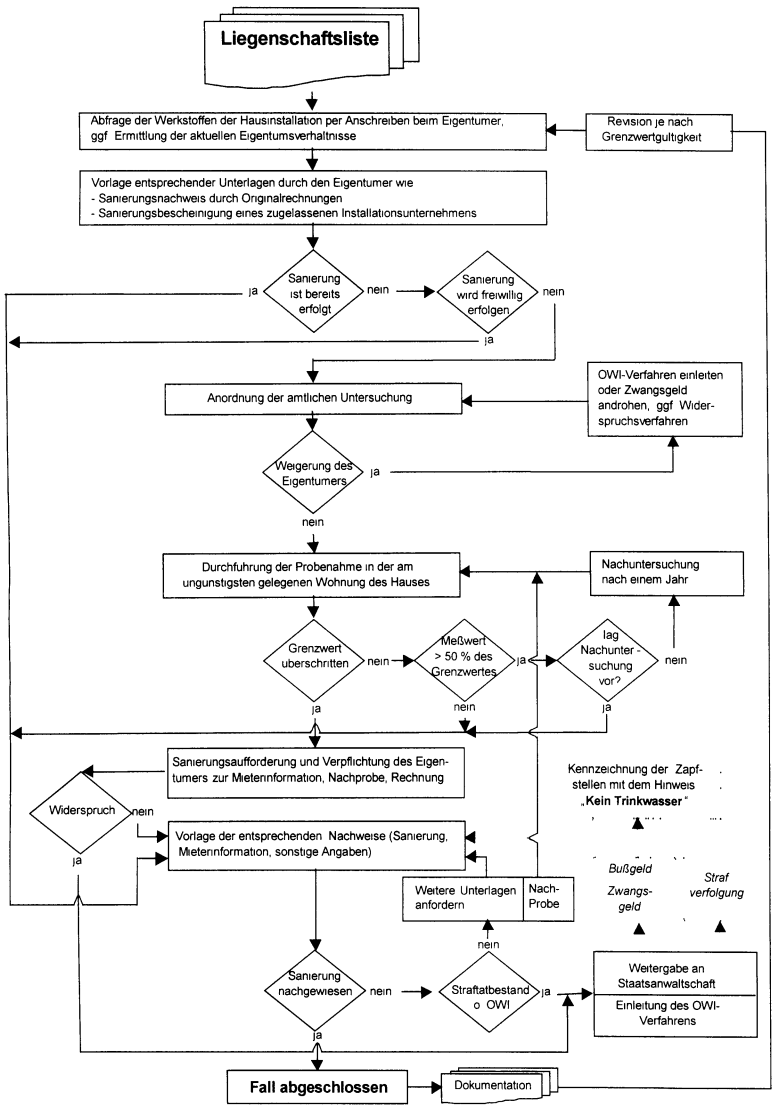


Abb. 1 ▲ **Ablaufschema des Frankfurter Blei-Projektes**

Gründen der Angemessenheit des Amtshandelns daher so vorgegangen, daß die Bleiuntersuchungen zunächst nur in der augenscheinlich am ungünstigsten gelegenen Wohnung eines Hauses durchgeführt und die so ermittelten Werte als für das gesamte Haus repräsentativ angesehen werden. Im Fall des Widerspruchs eines Eigentümers gegen diese Annahme besteht die Möglichkeit, alle Wohnungen eines Hauses einer entsprechenden Nachprüfung zu unterziehen. Dies war bislang aber noch nicht erforderlich. Die für die Überwachungsbehörde mit diesem Vorgehen verbundene Unsicherheit, daß die untersuchte Wohnung im Vergleich zum gesamten Haus einen zu geringen Bleigehalt anzeigt und somit eine an sich erforderliche Sanierung unterbleibt, wird als Konsequenz eines angemessenen und zumutbaren behördlichen Handelns in Kauf genommen.

„Aus Gründen der Angemessenheit werden die Bleiuntersuchungen zunächst nur in der augenscheinlich am ungünstigsten gelegenen Wohnung eines Hauses durchgeführt und die so ermittelten Werte als für das gesamte Haus repräsentativ angesehen."

Über das Blei-Probenahmeverfahren des Stadtgesundheitsamtes Frankfurt wurde bereits berichtet [10, 11]. Dieses Probenahmeschema ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Dieses Probenahmeschema wurde variiert, nachdem nach Abschluß der ersten Untersuchungsserie von 95 Wohnungen absehbar war, daß die Wasserzählerproben (Probe 1) auch dann oft ungewöhnlich hohe Bleiwerte erbrachten, wenn dort weder bleihaltige Hauseinführungsleitungen noch bleihaltige Versorgungsleitungen existierten (Tabelle 6). Der Grund hierfür wurde in den Entnahmehähnen an den Wasserzähler gesehen, da diese in der Regel wegen nur sehr seltener Benutzung extrem schwergängig waren, was zu Abscherungen von Inkrustationen und bleihaltigen Messingpartikeln beim Probenahmevorgang führte. Der Eintrag dieser Partikel in die Probe mit der Folge der Anhebung des Bleiwertes, und damit ein für das vom Versorgungsunternehmen gelieferte Wasser untypisch hoher Bleigehalt in dieser Probe, ließ sich von den mit der Probenahme beauftragten Unternehmen trotz intensiver Aufklärung der Probenehmer und längeren Ablaufenlassens nicht gänzlich vermeiden. Bei der Interpretation der Meßergebnisse den Eigentümern gegenüber führte dies immer wieder zu der Notwendigkeit der ausführlichen Darstellung der Probleme mit dieser Probenahmestelle. In Einzelfällen entwickelten sich daraus auch juristische Argumentationen der Eigentümer mit dem Ziel der Sanierungsverweigerung.

Somit kann diese Probe ihre eigentliche Aufgabe, nämlich den an dem Wasserzähler anstehenden Bleigehalt des fließenden Wassers nachzuweisen, nicht erfüllen. Der Bleigehalt des städtischen Trinkwassers an kontrollierten, stadtweit verteilten peripheren Entnahmestellen ist bekannt, er liegt regelmäßig bei weniger als 0,002 mg/l. Daher wurde ab Januar 1998 auf die Beprobung an dem Wasserzähler verzichtet, selbst wenn dadurch der Einfluß einer ggf. noch bleihaltigen privaten Hauseinführungsleitung auf den Bleigehalt des Wassers an dieser Stelle nicht mehr erfaßt werden kann. Dies erscheint vor dem Hintergrund möglicher juristischer Auseinandersetzungen aber als zulässig, da nach unserer Einschätzung ein erhöhter

Bleigehalt an dem Wasserzähler bei gleichzeitig ausreichend geringen Bleigehalten der Proben vom Küchenzapfhahn kaum eine rechtlich durchsetzbare Sanierungsaufforderung rechtfertigen kann. Auch die vierte Probe (Stagnations-Wasserhahnprobe), mit der die Einflüsse des im Messing oder Rotguß enthaltenen Bleis auf das Wasservolumen des Zapfhahnes gemessen wird, bleibt bei näherer Betrachtung ohne Konsequenz auf eventuell einzuleitende rechtliche Maßnahmen, da diese Werkstoffe bis heute Blei enthalten und somit bei Beanstandungen keine realisierbare und wirksame Sanierungsmaßnahme angeordnet werden kann. Darüber hinaus ist das Zapfhahnvolumen alleine für die Ableitung toxikologischer Bedenken zu gering. Aus diesen Gründen wurde die amtliche Wasseruntersuchung auf das in der Tabelle 2 dargestellte modifizierte Probenahmeschema reduziert.

Tabelle 2
Ursprüngliches und verkürztes Probenahmeverfahren des Stadtgesundheitsamtes Frankfurt a.M. zur Überprüfung des Bleigehaltes im Trinkwasser eines Hauses

Probe Nr.	Ursprüngliches Schema	Verkürztes Schema	Probenahmestelle und -modalität
1	x		Am Wasserzähler zur Feststellung der Bleikonzentration des dort anstehenden Wassers (Wasserzählerprobe), nach Ablauf des Hahnvolumens
2	x	x	Am Küchenzapfhahn nach Nachtstagnation (Nachtstagnationsprobe)
3	x	x	Am Küchenzapfhahn nach 5 Minuten Ablauf (Ablaufprobe). Versiegelung des Entnahmehahnes für 3 Stunden
4	x		Am Küchenzapfhahn nach 3 Std. Stagnation (3-Std.-Stagnationsprobe Hahn), Hahnvolumen 100 ml
5	x	x	Am Küchenzapfhahn nach 3 Std. Stagnation (3-Std.-Stagnationsprobe Leitung, nach der Hahnprobe)

Kosten

Die Kosten für die Durchführung einer amtlichen Probenahme incl. Analysenkosten und Verwaltungsgebühr betragen zur Zeit 380,- DM. Die Kostenbestandteile sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Festsetzung der Verwaltungsgebühr als kostendeckender Betrag erfolgte auf der Basis einer Kostenschätzung, die von 1000 Bleiuntersuchungen pro Jahr ausging sowie unter Zugrundelegung der Vorgaben der einschlägigen Gebührenordnung [12]. Trotz günstigerer Sachausgaben für jetzt nur noch drei Probenahmen und Analysen pro Untersuchungsvorgang sind im Jahr mindestens 700 Probenahmen erforderlich, um eine Kostendeckung weiterhin zu gewährleisten.

Tabelle 3
Zusammensetzung der Kosten der amtlichen Blei-Trinkwasseruntersuchung des Stadtgesundheitsamtes Frankfurt a.M.

Kostenanteil	Betrag
Verwaltungsgebühr (Personalkosten, sonstige Kosten)	153,80 DM
Probenahmekosten (3 Proben)	174,00 DM
Analysenkosten (3 Proben)	52,20 DM
Summe	**380,00 DM**

Projektstand im Dezember 1998

Bis zum Dezember 1998 wurden 1218 Liegenschaften durch Anschreiben an die Eigentümer überprüft, was 15,6% der Liegenschaften aus der uns vorliegenden Liste entspricht. Die Anzahl der Eigentümerwechsel innerhalb der letzten zwölf Jahre liegt in der Größenordnung von etwa 10%. Von den überprüften Liegenschaften befanden sich 396 Liegenschaften im Eigentum von Wohnungsgesellschaften. Hier sind teilweise schon umfangreiche Sanierungsmaßnahmen erfolgt, oder es liegen Absichtserklärungen über baldige Sanierungen vor. Die Bearbeitung dieser Fälle wurde gesondert vorgenommen und in der nachfolgenden Statistik nicht berücksichtigt.

Von den so verbleibenden 822 Liegenschaften waren bereits bei 24% der Häuser die Trinkwasserleitungen in den Jahren ab 1986 saniert, was die Eigentümer anhand der Rechnungen und/oder vorgelegter Bestätigungen der Installationsfirmen belegen konnten. 52 (6%) der Eigentümer entschlossen sich allein aufgrund unseres ersten Anschreibens zu einer Sanierung, eine Probenahme in den Liegenschaften war in diesen Fällen nicht erforderlich. Somit blieben 571 Liegenschaften (70%), die noch nicht saniert wurden oder wo eine Sanierung nicht beweisbar war, zu beproben (Tabelle 4).

„In fast 30% der beprobten Liegenschaften war ein Bleigehalt von über 0,040 mg/l in mindestens einer Probe nachweisbar, und die Eigentümer erhielten eine Sanierungsaufforderung."

Von diesen 571 noch offenen Fällen wurden in bisher 423 Liegenschaften Trinkwasserproben entnommen. Bei 124 der beprobten Liegenschaften (29%) war ein Bleigehalt über 0,040 mg/l in minde-

Tabelle 4
Ausgangslage

Angeschriebene Liegenschaften (ohne Wohnungsgesellschaften)	822	100%
bereits vor dem Anschreiben sanierte Häuser	199	24%
nach Anschreiben ohne Untersuchung freiwillig sanierte Häuser	52	6%
noch nicht saniert oder Sanierung nicht beweisbar	571	70%

stens einer Probe nachweisbar, in diesen Fällen erhielten die Eigentümer eine Sanierungsaufforderung. Davon lagen in 25 Fällen (20% der Sanierungsaufforderungen) nur die Nachtstagnationsprobe, in 17 Fällen (14% der Sanierungsaufforderungen) nur die 3-Stunden-Leitungs-Stagnationsprobe und in 82 Fällen (66% der Sanierungsaufforderungen) beide Probenarten über dem Grenzwert von 0,040 mg/l.

In Tabelle 5 ist der bisherige Sanierungsverlauf dargestellt. In 23 der 423 bis Dezember 1998 untersuchten Liegenschaften (5%) sind die angeordneten Sanierungsmaßnahmen z.Zt. bereits abgeschlossen. Bei 299 der Liegenschaften (71%) lag der Bleigehalt im Trinkwasser unter dem derzeitigen Grenzwert von 0,040 mg/l. Somit werden 183 Liegenschaften (43% der 423 untersuchten Liegenschaften) weiterhin in Beobachtung bleiben und nach einem Jahr nach der Erstuntersuchung nochmals meßtechnisch kontrolliert. Über die geplante Grenzwertabsenkung wurde den Eigentümern der Liegenschaften mit dem Befundschreiben schon informiert, eine Sanierung der vorhandenen Leitungen wurde empfohlen.

Differenzierung der Meßwerte aus 423 amtlich untersuchten Liegenschaften

Zur Differenzierung der Meßwerte an den verschiedenen Probenahmestellen wurden neben den Ergebnissen aus der Laufzeit des Blei-Projektes auch die Ergebnisse der Bleiuntersuchungen mit einbezogen, die mit dem beschriebenen Probenahmeschema schon ab Anfang 1996 durchgeführt wurden. In der Tabelle 6 sind neben den statistischen Kennwerten der jeweiligen Gesamtstichprobe in der jeweils folgenden Tabellenzeile die statistischen Kennwerte mit aufgeführt, die sich bei der Ausblendung der Meßwerte unterhalb der Nachweisgrenze des angewendeten Verfahrens (<0,002 mg/l) ergeben. Diese Darstellung soll einen Hinweis auf die statistischen Daten geben, die sich bei ausschließlicher Beprobung von bleihaltigen Hausinstallationen ergeben könnten.

Wie bereits erörtert, wurden bei der Probe 1 (Wasserzähler) teilweise extreme Bleiwerte bis zu 3,300 mg/l Blei festgestellt. Auch der Mittelwert dieser Probenahmestelle lag weit über den Mittelwerten der übrigen Probenahmestellen. Die Hahnproben nach drei Stunden Stagnation liegen im Mittel etwa 0,010 mg/l unter den nachfolgend entnommenen 3-Stunden-Stagnationsproben aus den Leitungen.

Die Ablaufproben nach fünf Minuten Ablauf am Küchenzapfhahn erreichten im Mittel den zukünftigen Grenzwert von 0,010 mg/l. Der Mittelwert der Nachtstagnationsprobe überschritt den derzeit geltenden Grenzwert von 0,040 mg/l, der Mittelwert der 3-Stunden-Stagnationsprobe aus der Leitung liegt mit 0,034 mg/l bereits sehr deutlich über dem ab dem Jahr 2003 bis zum Jahr 2013 geltenden Übergangswert von 0,025 mg/l. Die Bleikonzentrationen der Probe „3 Std. Stagn. Leitung“ erreichten im Mittel 74% der Bleikonzentrationen der als worst-case-Probe anzusehenden Nachtstagnations-Probe.

Rechtliche Probleme beim Vollzug

Nach den amtlichen Messungen wurden in 5 der 423 Fälle (1,2%) Widersprüche gegen den Gebührenbescheid erhoben. Das Rechtsamt Frankfurt am Main als amtliche Widerspruchsstelle hat in allen fünf Fällen den Widerspruch abgelehnt. In zwei der Fälle wurde eine Anfechtungsklage angekündigt, wovon eine Klage bereits zurückgewiesen wurde. Das Ergebnis der zweiten Klage ist noch nicht bekannt.

In 2 der 124 Sanierungsfällen (1,6%) wurde die Staatsanwaltschaft nach § 23 TrinkwV eingeschaltet, da die Eigentümer der Sanierungsaufforderung nicht binnen Jahresfrist nachgekommen sind und sich damit durch die wissentliche Abgabe von Trinkwasser, das den Anforderungen nach Anl. 2 der TrinkwV nicht genügt, strafbar gemacht haben. Einer der Fälle wurde abgewiesen, da bei einer Nachuntersuchung eine konstante Grenzwertüberschreitung nicht nachgewiesen werden konnte. Der zweite Fall wird voraussichtlich eingestellt, da die Eigentü-

Tabelle 5
Bisheriger Sanierungsverlauf

Bis Dezember 1998 untersuchte Liegenschaften	423	100%
Sanierungserfordernis nach TrinkwV (=0,040 mg/l)	124	29%
Bis heute nach Sanierungsaufforderung saniert	23	5%
Kein Sanierungserfordernis nach TrinkwV (<0,040 mg/l)	299	71%
Weiter in Beobachtung (=0,020 mg/l; <0,040 mg/l)	183	43%*

*=% der nicht sanierungspflichtigen Fälle

Tabelle 6
Differenzierung der Meßwerte der bislang durchgeführten Untersuchungen auf Blei im Trinkwasser

Probenart	Anzahl	Mittelwert	Std.-Abw.	Median	75-perzentil	95-perzentil	Max.
Wasserzähler	149	0,063	0,354	0,007	0,019	0,109	3,300
Ohne n.n.-Werte	122	0,076	0,391	0,011	0,025	0,115	3,300
Nachtstagnation Küche	440	0,046	0,114	0,013	0,048	0,190	1,980
Ohne n.n.-Werte	375	0,054	0,122	0,018	0,054	0,204	1,980
Ablauf Küche	440	0,010	0,035	0,005	0,010	0,024	0,677
Ohne n.n.-Werte	272	0,015	0,044	0,009	0,014	0,033	0,677
3 Std. Stagn. Hahn	157	0,025	0,038	0,011	0,031	0,099	0,292
Ohne n.n.-Werte	138	0,028	0,039	0,014	0,036	0,103	0,292
3 Std. Stagn. Leitung	510	0,034	0,074	0,010	0,037	0,133	1,220
Ohne n.n.-Werte	424	0,040	0,079	0,015	0,046	0,149	1,220

Angaben in mg/l

mer sich mittlerweile zu einer Sanierung bereit erklärt haben.

Diskussion zum derzeitigen Stand des Blei-Projektes

Das Probenahmeverfahren des Stadtgesundheitsamtes entspricht der Forderung der EG-Richtlinie zur Beurteilung der Parameterwerte für Blei anhand eines Wochenmittelwertes nicht, hat seine Eignung in der Praxis durch die hier vorgelegten Zwischenergebnisse aber in jeder Hinsicht bewiesen. Im hier gewählten Stagnationszeitraum von drei Stunden wurden die worst-case-Messungen der Nachtstagnationsprobe im Mittel zu etwa drei Vierteln erreicht. Dies verdeutlicht nochmals, daß es vor Bleikontaminationen des Trinkwassers schützende Deckschichten in Bleirohren nicht oder nicht in relevantem Umfang gibt. Das bedeutet, daß bei nicht sanierten Hausinstallationen das fünfminütige Ablaufenlassen vor jeder Entnahme von Trinkwasser zum menschlichen Genuß empfohlen werden muß. Ein Ablaufenlassen nur am Morgen, wie es vielfach praktiziert und geraten wird, ist nicht ausreichend. Aber sogar unter diesen Voraussetzungen läßt sich bei bleihaltigen Hausinstallationen ein Grenzwert von 0,010 mg/l nicht sicher einhalten, wie die Daten der Probenahmestelle „Ablauf Küche" in der Tabelle 6 zeigen.

„Bei nicht sanierten Hausinstallationen aus Blei muß das fünfminütige Ablaufenlassen vor jeder Entnahme von Trinkwasser zum menschlichen Genuß empfohlen werden."

Vor allem unter Berücksichtigung der Tatsache, daß nicht jede von uns untersuchte Liegenschaft auch wirklich Bleileitungen enthielt, sind die hier vorgelegten Werte als bedenklich einzuschätzen. Wären nur Liegenschaften mit Bleihausinstallationen untersucht worden, lägen die ermittelten Bleigehalte im Trinkwasser, wie aus Tabelle 6 ersichtlich, noch deutlich ungünstiger.

Bei Liegenschaften mit gerade nicht mehr zu beanstandenden Bleimeßwerten kann aufgrund der Abhängigkeit der Bleilösung von der Beschaffenheit des Trinkwassers, der jeweiligen Nutzung und des Zustandes der Hausinstallation nicht darauf geschlossen werden, daß diese die Bleigrenzwerte dauerhaft einhalten können. Insofern gehen wir davon aus, daß bei der Nachuntersuchung der Liegenschaften mit Bleigehalten zwischen 0,020 und 0,040 mg/l nach einem Jahr weitere Sanierungsfälle zu ermitteln sein werden. Mit Inkrafttreten der verschärften Grenzwerte werden ohnehin eine umfangreiche Revision des Datenbestandes zwecks Einleitung von Sanierungsaufforderungen und ggf. erneute meßtechnische Nachkontrollen erforderlich. Im Rahmen der Ermittlungen des Blei-Projektes zeigte sich, daß ein nicht zu vernachlässigender Anteil der bislang untersuchten Liegenschaften nicht planerisch dokumentierte Mischinstallationen aufwiesen. In diesen Fällen ist das hier gewählte Vorgehen der Überprüfung nur einer Wohnung und der daraus abgeleitete Schluß auf die Bleilösungsverhältnisse im gesamten Haus fehlerhaft. Daher bleibt in diesen Fällen keine andere Möglichkeit als die meßtechnische Überprüfung jeder einzelnen Wohnung, was zu erheblichen Kostenbelastungen für die Eigentümer führen kann.

Der erstaunlich geringe Prozentsatz der bisher eingelegten Widersprüche von 1,2% zeigt, daß die Akzeptanz der Eigentümer bezüglich der angeordneten Trinkwasserüberprüfungen durchaus zufriedenstellend ist. Nur wenige Eigentümer stellen nach unseren Erfahrungen die Notwendigkeit der Maßnahme als solche in Frage. Die am meisten seitens der Eigentümer im direkten Kontakt mit dem Stadtgesundheitsamt vorgebrachte Befürchtung ist die, das man als einziger ins Visier der Behörde geraten sei und zum Handeln genötigt würde. Durch die Erläuterung des Blei-Projektes und der bestehenden gesundheitlichen und rechtlichen Hintergründe konnten diese Befürchtungen aber in der Regel schnell ausgeräumt werden. Auch in diesen Fällen richtet sich der

Widerstand weniger gegen die Feststellung der Trinkwasserqualität selbst als gegen die Übernahme der anfallenden Kosten. Der Sanierung im Beanstandungsfall wurde ebenfalls erstaunlich selten widersprochen. Inwieweit die Vorgabe der Kostenneutralität des Blei-Projektes erreicht werden kann, läßt sich bislang noch nicht abschließend bewerten. Die Korrektur des derzeitigen Gebührensatzes von 380,- DM kann erforderlich werden, wenn ein Mindestpensum von 700 Probenahmen im Jahr nicht erreicht wird. Dies bedeutet, daß die Anzahl der im Jahr 1998 erfolgten Probenahmen sich fast verdoppeln muß, um eine Kostendeckung des Bleiprojektes zu gewährleisten. Diese Fallzahl dürfte auch die absolute Grenze der Arbeitskapazität der einen vorhandenen Koordinatoren-Stelle sein. Die Laufzeit des Projektes kann nach den jetzt vorliegenden Erfahrungen auf mindestens noch fünf Jahre geschätzt werden.

Erfahrungen und Erkenntnisse aus dem Blei-Projekt für die Umsetzung des Blei-Grenzwertes der EG-Richtlinie

Es besteht Handlungszwang

Die Neufestsetzung des Bleigrenzwertes erfolgte zum besonderen Schutz von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern. In Artikel 4 der EG-Trinkwasserrichtlinie haben sich die Mitgliedsstaaten der EG verpflichtet, alle erforderlichen Maßnahmen zu ergreifen, die Einhaltung der mikrobiologischen und chemischen/physikalisch-chemischen Mindestanforderungen dieser Richtlinie sicherstellen. Deswegen und angesichts des Faktums, daß in Deutschland noch eine große Anzahl von Verbrauchern ihr Trinkwasser aus bleihaltigen Hausinstallationen beziehen müssen, ist nunmehr ein aktives Handeln der Gesundheitsbehörden geboten. Das behördliche Handeln nur aufgrund von Beschwerden von Mietern, wie es bisher bei den meistem Gesundheitsämtern üblich ist, ist nicht mehr akzeptabel.

Es besteht faktisch ein Sanierungszwang

Eine Konzentration bis 0,010 mg Blei/l im Trinkwasser kann bereits durch bleihaltige Armaturen-Werkstoffe, Lote und Bleibestandteile in Rohrleitungsmaterialien ausgeschöpft werden, ohne daß Bleileitungen in der Hausinstallation enthalten sind. In 50% der von uns untersuchten Wohnungen, unter denen sich auch Hausinstallationen ohne Bleileitungen befanden, wurde der ab dem Jahr 2013 geltende Grenzwert von 0,010 mg/l bereits erreicht. Bei einer nur aus bleihaltigen Hausinstallationen bestehenden Stichprobe ist aufgrund unserer Daten zu erwarten, daß dieser Wert sogar deutlich überschritten wird. Der Mittelwert der Leitungsproben nach drei Stunden Stagnation überschreitet mit 0,034 mg/l den ab dem Jahr 2003 geltenden Grenzwert von 0,025 mg/l klar. Aus der Fachdiskussion ist bekannt, daß sich die zukünftigen Grenzwerte nicht mit Aufbereitungsmaßnahmen wie Phosphatierung u.ä. einhalten lassen werden, sondern daß der Austausch der Bleileitungen gegen Leitungen aus geeigneten Werkstoffen der einzig in Frage kommende Sanierungsweg ist. Auch mit Innenbeschichtungen arbeitende Sanierungstechniken können derzeit nicht empfohlen werden.

„Die Festsetzung des Trinkwasser-Grenzwertes für Blei von zunächst 0,025 mg/l ab dem Jahr 2003 bedeutet, daß nahezu jede bleihaltige Hausinstallation bis dahin durch vollständiges Austauschen der Bleirohre saniert werden muß."

Schon die Festsetzung des Trinkwasser-Grenzwertes für Blei von zunächst 0,025 mg/l ab dem Jahr 2003 bedeutet daher, daß nahezu jede bleihaltige Hausinstallation bis dahin durch vollständiges Austauschen der Bleirohre saniert werden muß. In jedem Fall gilt dies für die Einführung des Parameterwertes von 0,010 mg/l ab dem Jahr 2013, die faktisch einem Verbot von Bleileitungen gleichkommt.

Das Zeitproblem

Die beim Stadtgesundheitsamt Frankfurt gewonnenen Erfahrungen zeigen, daß die Umsetzung der Forderungen der EG-Richtlinie in den genannten Zeiträumen prinzipiell erreichbar ist. Dies gilt allerdings nur für den Fall, daß den Gesundheitsämtern als Überwachungsbehörden katasterähnliche Aufzeichnungen über Liegenschaften mit bleihaltigen Hausinstallationen vorliegen oder vorgelegt werden können und mit den Vorbereitungen der behördlichen Arbeiten umgehend mit projektartig organisiertem Vorgehen und zusätzlichem, fachlich qualifiziertem Personal begonnen wird.

Solche Voraussetzungen liegen bei weitem nicht in jeder Kommune/Kreis beziehungsweise in jedem zuständigen Kreis- oder Stadtgesundheitsamt vor und sind in näherer Zukunft auch nicht zu erwarten. Auch die Information der Hauseigentümer über die künftig neu geltenden Grenzwerte mit dem Ziel der Auslösung von selbständigem eigenem Handeln (Überprüfung der Verhältnisse in der eigenen Liegenschaft und ggf. zeitnahe Sanierung) können nach unseren Erfahrungen nicht als erfolgversprechend gelten. Aber auch bei Vorliegen ausreichend genauer Liegenschaftslisten würden die betroffenen Kommunen und Kreise insofern belastet, daß Neuschaffungen von Stellen erforderlich werden, deren Kostendeckung zumindest zunächst nicht gesichert ist. Hinzu kommen Kosten für die EDV-Ausstattung, sofern eine solche noch nicht vorhanden ist.

Das Problem der Probenahme

Nach der EG-Richtlinie gilt für die Probenahme von Wasserproben zur Überprüfung der Einhaltung der Parameterwerte für Blei, Kupfer und Nickel folgende Anforderung:

„Der Wert gilt für eine Probe von Wasser für den menschlichen Gebrauch, die mit einem geeigneten Meßverfahren an der Wasserentnahmestelle in der Weise entnommen wird, daß sich eine für die durchschnittliche wöchentliche Wasserentnahme durch Verbraucher repräsentative Probe ergibt. Soweit angebracht, wer-

den die Probenahme- und Kontrollverfahren nach einem harmonisierten Vorgehen durchgeführt, das gemäß Artikel 7 Absatz 4 festgelegt wird. Die Mitgliedsstaaten berücksichtigen das Auftreten von Spitzenwerten, durch die sich nachteilige Auswirkungen für die menschliche Gesundheit ergeben könnten.“

Aus Sicht der Überwachungsbehörde muß ein solches Probenahmeverfahren reproduzierbare Stichproben liefern sowie einfach zu handhaben, betriebssicher, gegen Manipulationen geschützt und kostengünstig sein. Aber selbst bei Einhaltung dieser Vorgaben ist zu erwarten, daß im Vergleich zu den heute geübten Probenahmeverfahren erhöhte Personalkosten und Nebenkosten (An- und Abfahrtkosten, Gerätekosten) entstehen werden.

Schlußfolgerung: Ein Verbot von Bleileitungen für die Trinkwasserinstallation ist notwendig und angemessen

Bis heute ist die Verwendung von Bleileitungen für die Trinkwasserinstallation nicht gesetzlich untersagt. In anderen Rechtsbereichen wie etwa dem Gefahrstoffrecht wird von der Möglichkeit des Verbotes von Werk- oder Zusatzstoffen mit nachweisbarer Gesundheitsschädigung erheblich restriktiver verfahren (PCB-Verbot, PCP-Verbot, Asbest-Verbot etc.). Nach den hier dargestellten Erfahrungen und Bedingungen erscheinen uns die Aussichten der bundesweit erfolgreichen Umsetzung der EG-Trinkwasserrichtlinie und damit des wirksamen Schutzes der Verbraucher vor unnötigen Bleiaufnahmen mit dem Trinkwasser trotz der hier vorgelegten positiven Erfahrungen insgesamt als sehr schlecht. Entsprechende Klagen der EG-Kommission vor dem Europäischen Gerichtshof sind daher zu erwarten.

Die Bewertung aller in diesem Beitrag genannten Fakten und Hintergründe führt zwangsläufig zu der Feststellung, daß zur erfolgreichen Umsetzung der EG-Richtlinie in nationales Recht nur ein explizites Verbot von Bleileitungen für Trinkwasserinstallationen mit angepaßten Fristenregelungen zielführend sein kann. Damit würde Rechtsklarheit für die betroffenen Eigentümer und Mieter geschaffen, der erhöhte Personalaufwand der Überwachungsbehörden für die Recherchen der Eigentumsverhältnisse, der erhebliche Verwaltungsaufwand sowie die zu erwartenden Rechtsauseinandersetzungen könnten weitgehend entfallen, und die Probenahme- und Analysenkosten zu Lasten der Eigentümer würden vermieden. Außerdem könnten die Sanierungsaktivitäten durch die Eigentümer unverzüglich eingeleitet beziehungsweise nach Maßgabe der noch festzusetzenden Fristenregelungen auch längerfristig geplant werden.

Literatur

1. **Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 3. November 1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch.** Amtsbl. EG vom 5.12.1998, L330/32
2. **Verordnung über Trinkwasser und Brauchwasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung – TrinkwV) vom 12. Dezember 1990.** BGBL I: 2613
3. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) **Stoffmonographie Blei – Reverenz- und Human-Biomonitoring-Werte.** Bundesgesundhbl 39: 236–341
4. **Persönliche Mitteilung des Gesundheitsamtes Wiesbaden**
5. **Verordnung über allgemeine Bedingungen für die Versorgung mit Wasser** (AVBWasserV) vom 20. Juni 1980. BGBL I: 750–757
6. **Urteil des Amtsgerichts Hamburg vom 23.8.1991,** AZ.: 43 b C 2777/91
7. **Urteil des Landgerichts Hamburg vom 5.2.1991,** AZ.: 16 S 33/88
8. **Urteil des Landgerichts Frankfurt a.M. vom 4.10.1988,** AZ.: 2/11 S 18/88
9. **Urteil des Amtsgerichts Frankfurt a.M. vom 9.12.1987,** AZ.: 33 C 5008/86-27
10. Quenzer A, Hentschel W, Heudorf U (1994) **Blei im Trinkwasser – Darstellung eines abgestuften Probenahmeverfahrens.** Forum Städte-Hygiene 45: 273–274
11. Quenzer A, Hentschel W, Heudorf U (1997) **Blei im Trinkwasser – Erfahrungen mit einem abgestuften Probenahmeschema.** Bundesgesundhbl 40: 122–126
12. **Achte Verordnung zur Änderung der Verordnung über die Gebührenerhebung der Gesundheitsämter vom 14. Juli 1995.** GVBL I: 448

Hrsg.: R. Raply, J. M. Walker
Molecular Biomethods Handbook

Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 1998. 725 S., (ISBN 0-896-03501-8), US $ 89.50

Ziel des Buches ist es, in moderne analytische und präparative Methoden der Molekularbiologie einzuführen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden-Handbüchern wird hier in knappen Review-Artikeln (max. 20 Seiten) jeweils auf die Theorie und auf die praktische Anwendung eingegangen, was die „Lesbarkeit“ der einzelnen Kapitel sehr erleichtert; für diejenigen, welche die „Rezepte“ für die angegebenen Methoden suchen, wird auf entsprechende aktuelle Publikationen verwiesen.

Das dargebotene Spektrum an Methoden umfaßt u.a. die Isolierung und Auftrennung von RNA bzw. DNA, deren Charakterisierung und diverse Blotting-Verfahren, DNA-Sequenzierung, Erstellen von cDNA- bzw. von genomischen Libraries, Verwendung verschiedener Klonierungsvektoren, Transformationsverfahren, RFLPs, PCR, In-vitro-Transkription und -Translation, Site-directed-Mutagenesis, Elektrophorese- und Blotting-Verfahren zur Charakterisierung von Proteinen, Chromatographie-Verfahren, Analyse von Glykoproteinen, Protein-Engineering, Gewinnung von monoklonalen Antikörpern, ELISA und Epitop-Mapping.

51 verschiedene Arbeitsgruppen stellen ihre praktische Erfahrung in lesenswerten, informativen Kapiteln vor, die mit zahlreichen Abbildungen versehen sind. Die Kapitel sind mit Querverweisen untereinander verbunden. Das Buch ist ein Gewinn sowohl für denjenigen Leser, der den methodischen Zugang zu analytischen oder präparativen Fragestellungen aus der Molekularbiologie sucht, als auch für den Leser, der sich auf Gebieten kundig machen will, die seiner experimentellen Erfahrung ferner liegen. Dabei ist es geradezu ein Vorteil, daß sich die Ausführungen der einzelnen Kapitel mehr den speziellen Ratschlägen widmen, die zukünftigen Experimenten zum Erfolg verhelfen können, als hier schon die „Rezepte“ für die vorgestellten Methoden in allen Details vorzustellen. Sowohl aufgrund der Spannweite der vorgestellten Methoden als auch aufgrund der komprimierten Darstellungsform steht dieses „Molecular Biomethods Handbook“ nicht in Konkurrenz zu den herkömmlichen Methoden-Handbüchern wie etwa dem Klassiker „Molecular Cloning“ von Sambrock, Fritsch und Maniatis, sondern ist eine Art Orientierungshilfe in der Vielfalt molekularbiologischer Methoden.

P. Brandt (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 911–921 © Springer-Verlag 1999

G. Vater • Leipzig

Bestandsverminderung bei verwilderten Haustauben Teil 1

Bilanz mitteleuropäischer Stadtverwaltungen

Zusammenfassung

Der zweiteilige Bericht faßt die Ergebnisse einer Umfrage zusammen, bei der sich die Verwaltungen von 52 mitteleuropäischen Städten zum Straßentaubenproblem geäußert haben. Überwiegend versucht man mehr oder minder erfolglos, eine Bestandsverminderung durch Taubenfütterungsverbot zu erreichen. Häufig wird auch von Bürgerbelehrungen und Informationskampagnen berichtet. Ferner spielen Fangaktionen, Taubenhäuser, Hormonpräparate und Chemosterilantien, Abschuß und Absperrmaßnahmen an Gebäuden eine meist ambivalente Rolle. Bei der Verminderung der Brutplatzangebote sind nur schwache Bemühungen erkennbar. Natürliche Feinde (Greifvögel) scheinen in den wenigsten Städten eine Rolle bei der Reduzierung von Straßentauben zu spielen. Vergiftungen werden offenbar nicht mehr vorgenommen.
Die Erfahrungen der Kommunen werden mit den in der Fachliteratur vorliegenden Ergebnissen verglichen. Kommentare aus ökologischer und hygienezoologischer Sicht berücksichtigen die rechtlichen Grundlagen von Tierschutz, Schädlingsbekämpfung und Gesundheitsvorsorge. Um die insgesamt noch sehr unbefriedigende Situation bei der Bestandsverminderung von verwilderten Haustauben zu verbessern, wird ein Strategieprogramm nach den Organisationsprinzipien des „ökologischen Managements" vorgeschlagen. Hierzu sollten sämtliche anwendbaren Möglichkeiten nach wissenschaftlichen Kriterien optimiert und den jeweils stadtspezifischen Umständen entsprechend so miteinander kombiniert werden, daß methodische Nachteile durch die Vorteile anderer Komponenten ausgeglichen werden und das Gesamtkonzept nach dem Verstärkerprinzip Optimalergebnisse erzielt.

Schlüsselwörter

Verwilderte Haustauben (Columba livia domestica) · Bestandsregulierung · Stadthygiene · Gesundheitsschutz · Ökologisches Management

---

Zur Bestandsverminderung bei verwilderten Haustauben – Straßentauben – (*Columba livia domestica* bzw. *C. livia urbana*) gibt es vielfältige Verfahren, welche sämtlich ihre spezifischen Vor- und Nachteile besitzen. Falls nötig, entscheiden sich die Kommunen von Fall zu Fall für die am geeignetsten erscheinende, einfachste oder kostengünstigste Methode. Um die facettenreiche aktuelle Situation zu erkunden, fragte der Verfasser im Jahre 1997 bei 82 mitteleuropäischen Städten nach, wobei 43 Verwaltungen verwertbare Angaben machten. Über die Auskünfte zur Anzahl der in den jeweiligen Städten lebenden Tauben ist unlängst berichtet worden [1]. Die hier vorgelegte dreiteilige Analyse über derzeitig vorgenommene Begrenzungsmaßnahmen (siehe Inhaltsübersicht) kommt ohne kritische Anmerkungen aus ökologischer und hygienezoologischer Sicht nicht aus, denn allzu oft gibt es bei den Stadtverwaltungen noch Fehleinschätzungen und Vorurteile, die die Bewältigung der Taubenproblematik eher hemmen. „Wer sich Ziele setzt und sie öffentlich bekannt macht, übernimmt erkennbar Verantwortung. Er wird auf Mitstreiter, Opponenten oder – im ungünstigsten Fall – auf Teilnahmslosigkeit stoßen. Jedenfalls schafft er eine wichtige Voraussetzung für Strukturierung und Transparenz im öffentlichen Diskurs" [2].

Nächst den Eigenermittlungen des Verfassers ließen sich Auskünfte verwerten, die das Umweltschutzreferat München schon 1992 von anderen deutschen Stadtverwaltungen erhalten hatte. So charakterisiert die vorliegende Bilanz die Situation der 90er Jahre in insgesamt 52 europäischen Städten (alle im Text genannten Prozentwerte beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf 52=100%): Bad Kissingen, Basel, Bayreuth, Berlin, Bochum, Braunschweig, Bremen, Breslau, Brüssel, Cottbus, Dortmund, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Essen, Frankfurt/M., Görlitz, Graz, Ham-

Dr. Günther Vater
Otto-Adam-Straße 4, D-04157 Leipzig

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 911–921 © Springer-Verlag 1999

G. Vater

Population reduction in feral pigeons – results reported by municipal administrations in Central Europe. Part 1

Summary

The report, in two parts, sums up the findings of a survey covering 52 cities in Central Europe. Most administrations have imposed a ban on feeding street pigeons, but this has been more or less unsuccessful. Information campaigns were used on a large scale, along with more controversial methods such as catching the birds or shooting them down, providing pigeon houses, administering hormone preparations, chemosterilization, and exclusion from buildings. Few attempts were made to reduce the number of breeding places. Population reduction by poisons or natural enemies seems to be negligible.
The findings of the survey are compared with results reported in the specialist literature, followed by a discussion of the ecological, hygienic and legal aspects, including animal protection, pest control, and public health. The strategy proposed to improve the present situation, which is found unsatisfactory in many respects, is to organize along the principles of ecological management. By optimizing the available options and following scientific criteria, it aims to combine those methods which appear most promising under local conditions. Any drawbacks are to be compensated by the enhancement of positive elements to give the best possible overall results.

Key words

Feral pigeons · Street pigeons (Columba livia domestica) · Population reduction · Habitat manipulation · Urban hygiene · Public health · Bird management strategies

burg, Hannover, Heidelberg, Karlsruhe, Kiel, Köln, Kronach, Landshut, Leipzig, Lübeck, Mainz, Manchester, Mönchengladbach, München, Nürnberg, Passau, Potsdam, Prag, Ratingen, Ravensburg, Regensburg, Reims, Rotterdam, Saarbrücken, Schwerin, Siegburg, Straßburg, Stuttgart, Stettin, Trier, Ulm, Warschau, Würzburg, Zürich. Dabei wird zu berücksichtigen sein, daß die Wertungen einzelner Antwortsteller nicht immer die Meinungsvielfalt einer Stadtverwaltung wiedergeben. Informationen über zusätzlich im Text erwähnte Städte sind der Fachliteratur entnommen.

Allgemeine Vorbemerkungen

Vorliegende Bilanz basiert auf Grundaussagen, welche auch für zwei nachfolgende Teile gelten. Aus Platzgründen sind dabei nicht in jedem Fall ausführliche Begründungen möglich. An erster Stelle ist daran zu erinnern, daß wir gegenüber verwilderten Haustauben besondere Verantwortung tragen. Schließlich hat der Mensch die Haustaube erst domestiziert, angesiedelt – und in den Städten dann verwahrlosen lassen. Straßentauben gehören als Zivilisationsbegleiter inzwischen zum Erscheinungsbild urbaner Lebensräume. Im Rahmen des Möglichen sollten wir ihnen aus ethischen Gründen Schonung angedeihen lassen. Die Taube hat wie kaum ein anderes Tier besondere Beziehungen zu unserem Kultur- und Gemütsleben. Gerade in Städten sind Tierbegegnungen wichtig, die im Kindesalter sogar prägende Funktion haben [4–9]. Dementsprechend strebt die WHO eine bewußte Koexistenz zwischen Mensch und Tier an, wobei sowohl der Tierschutz als auch Präventivmaßnahmen zum Schutz der menschlichen Gesundheit beachtet werden müssen [10]. Ähnlich plädiert der Bundesverband der Tierversuchsgegner, Aachen, für Konzepte, die ein friedliches Miteinander ermöglichen [11].

Diesbezüglich befinden sich allerdings die Stadtverwaltungen in einer komplizierten Lage: „Wird nämlich behördlicherseits an der Bestandsregelung gearbeitet, so raunt man 'die Mörder sind unter uns', und geschehen die Bemühungen unauffällig und auf längere Sicht, so heißt es 'verantwortungslose Gleichgültigkeit'" [12]. Aus juristischer Sicht sind unterschiedliche Betrachtungsweisen zu berücksichtigen. Nach dem bürgerlichen Gesetzbuch ist die verwilderte Haustaube zwar keine „herrenlose bewegliche Sache", doch sind auf sie die für Sachen geltenden Vorschriften entsprechend anzuwenden, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist (§§ 90a, 958(1) und 960 BGB). Mit dem Tierschutzgesetz (beachte Neufassung vom 25. Mai 1998) wurde der Straßentaube und anderen Tieren ein Rechtsstatus als Mitgeschöpf zugesprochen, dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen ist und dem niemand ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen darf (§ 1 TierSchG).

Die seuchenhygienisch begründete Regulierung von Straßentaubenbeständen stellt eine wichtige Form des vorbeugenden Gesundheitsschutzes dar. Dabei sollte den Tauben aber aus ethischen Gründen im Rahmen des Möglichen Schonung angediehen werden lassen.

Allerdings müssen verwilderte Haustauben unter besonderen Umständen als Gesundheitsschädlinge gelten. Unbestreitbar können sie in ihrem Körper und in ihren Niststätten Krankheitserreger bergen, die auch für die Stadtbewohner gesundheitliche Gefahren mit sich bringen. (Hierzu bereitet der Verfasser gesonderte Berichte vor.) Deshalb müssen die Bestimmungen des deutschen Bundes-Seuchengesetzes beachtet werden. Hiernach sind Gesundheitsschädlinge „Tiere, durch die nach Art, Lebensweise oder Verbreitung Krankheitserreger auf Menschen übertragen werden können" (§ 13(4) BSeuchG). Das Übertragungsrisiko ist der Taubendichte proportional, wächst also mit Vergrößerung einer Taubenpopulation.

Aus seuchenhygienischen Gründen wird unter Umständen eine Bestandsverminderung auf ein überschaubares und kontrollierbares Maß notwendig. Dazu sagt § 10(1) BSeuchG: „Werden Tatsachen festgestellt, die zum Auftreten einer übertragbaren Krankheit führen können, oder ist anzunehmen, daß solche Tatsa-

chen vorliegen, so trifft die zuständige Behörde die notwendigen Maßnahmen zur Abwendung der dem einzelnen oder der Allgemeinheit hierdurch drohenden Gefahren." Weiter ist in § 13(1) BSeuchG festgelegt: „Wenn tierische Schädlinge festgestellt werden und die Gefahr begründet ist, daß durch sie Krankheitserreger verbreitet werden können, so hat die zuständige Behörde zu ihrer Bekämpfung die erforderlichen Maßnahmen anzuordnen." Dem Willen des Gesetzgebers entsprechend, tritt die Behörde nach eigenem pflichtgemäßen Ermessen also nicht erst dann in Aktion, wenn eine von Stadttauben ausgehende Gefahr, beispielsweise eine übertragbare Erkrankung bei Menschen, aufgetreten ist, sondern schon vorbeugend, wenn Störungen der öffentlichen Sicherheit ernstlich bevorstehen [13] oder wenn es einen begründeten Verdacht gibt, daß gesundheitliche Gefahr im Verzug ist. Die Maßnahmen müssen in einer seuchenhygienisch vertretbaren Frist, in der Regel unverzüglich, vorgenommen werden. Fahrlässiges Nichterfüllen der im Bundes-Seuchengesetz formulierten Verpflichtung zu eigenständigem, sachgemäßem Handeln, ja schon Erfüllungsverzögerungen können die jeweils zuständige Behörde in erhebliche Schwierigkeiten bringen. Alles in allem ist die seuchenhygienisch begründete Regulierung von Straßentaubenbeständen jedenfalls eine wichtige Form des vorbeugenden Gesundheitsschutzes [14–17].

„Im Hinblick auf Straßentauben beinhaltet Bekämpfung unblutige Maßnahmen, die Schädlingsmöglichkeiten eindämmen und zur Verkleinerung übergroßer Populationen führen."

Das Bundesgesundheitsamt hielt eine „Kontrolle" der Taubenpopulationen in Großstädten für unerläßlich [18]. Die Umschreibung „Kontrolle" knüpft an das englische „control" an, was sich umgangssprachlich zwar verschieden übersetzen läßt (Aufsicht, Überwachung, Herrschaft, Zwang, Steuerung, Begrenzung), als Fachausdruck aber eindeutig ist. Regelmäßige Bestandsaufnahme, beobachtende Kontrolle und Überwachung im Sinne vorbeugender Hygieneaufsicht ist nicht „control", sondern „pest monitoring" bzw. „bird survey". „Pest control" meint Abwehr, Bestandsdezimierung und Bekämpfung (=Töten, Merzen) von Schädlingen („pest controller"=Schädlingsbekämpfer). Bekämpfung beinhaltet im Hinblick auf Straßentauben allerdings nicht nur das Vernichten durch Gift, Falle und Gewehr, sondern auch und vor allem – möglichst vorbeugend eingesetzt – „unblutige" Maßnahmen, welche Schädigungsmöglichkeiten eindämmen (z.B. Gebäudeschutz) und zur Verkleinerung übergroßer Populationen führen (z.B. Nahrungs- und Brutplatzverminderung, medikamentöse Beeinflussung der Fortpflanzung, Eientnahme an zugänglichen Stellen). Das Limitierungsziel kann jedenfalls niemals darin bestehen, die Straßentauben durch „radikale Vernichtungsfeldzüge" vollständig auszurotten. Der Fachausdruck dafür wäre „Tilgung" und diese würde, wie im folgenden noch ausführlich dargelegt werden soll, bei den Straßentauben ohnehin nicht gelingen.

Das erklärte Ziel besteht vielmehr darin, einen Taubenbestand erforderlichenfalls so zu verringern, daß vorhandene oder zu erwartende Belastungen stark gemindert und Gesundheitsrisiken weitgehend abgewendet werden. Von Emotionen bestimmte Polemik („wild um sich schützende Taubenfreunde" [19], „Taubenkrieg" [20], „angefressene Taubennarren" [21], „Taubenhinrichtung", „Massaker des Grauens", „Verbrechen am Friedenssymbol" [22], „Terror als Strategie eines gesellschaftlichen Spaltpilzes" [23], „lebensverachtender Hygienewahn" [24]) trägt nichts zur Sachbewältigung bei und behindert – gleich von welcher Seite – greifbare Möglichkeiten, endlich Frieden zwischen Mensch und Taube zu schaffen. Wichtig ist es deshalb, die Diskussion zwischen „Taubenfreunden" und „Taubengegnern" zu versachlichen [25].

Wenngleich verwilderte Haustauben von der Stadtbevölkerung mehrheitlich positiv und als Bereicherung der Städte bewertet werden [5], beurteilten bei einer Zeitungsumfrage 1983 in Basel rund 60% der Befragten das Überhandnehmen der Bestände negativ, 20% bekundeten Gleichgültigkeit und nur 20% brachten den Tauben ungeteilte Sympathie entgegen [26]. Sollten Referenden in anderen Städten zu ähnlichen Ergebnissen kommen, wird stärker als bisher danach zu fragen sein, ob öffentliche, seuchenhygienisch begründete Interessen, die gesetzlich und mehrheitlich gestützt sind, künftig durch eine offensive, lautstarke Minderheit gefährdet werden dürfen. Die Sorge um die menschliche Gesundheit muß gegenüber Tierschutzbestrebungen immer Vorrang haben [27]. Gültigkeit sollte behalten, was Kirchberg [28] in anderem Zusammenhang so formulierte: „Die Freiheit des Einzelnen, zu tun und zu lassen was er will, muß dort ihre Grenzen haben, wo öffentliche Interessen auf dem Spiele stehen und gesundheitliche Gefahren heraufbeschworen werden."

Nach den Erfordernissen der Seuchengesetzgebung durchgeführte Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen läßt das deutsche Tierschutzgesetz ausdrücklich zu, „wenn hierbei nicht mehr als unvermeidbare Schmerzen entstehen" (§ 4 TierSchG), wenn die notwendigen Kenntnisse und Fähigkeiten vorhanden sind und ein Sachkundenachweis vorliegt. Die Tätigkeitserlaubnis des Amtstierarztes (§ 11 TierSchG) und ein Auftrag, beispielsweise im Sinne einer behördlichen Anordnung (§ 10c BSeuchG), müssen vorhanden sein.

Fütterungsverbote

Im Vordergrund der dem Verfasser zugegangenen Behördenauskünfte standen kommunale Erfahrungen mit dem Fütterungsverbot. Solchen Verboten liegt die Erkenntnis der Ökologen zugrunde, daß Nahrungsmangel einen wesentlichen Begrenzungsfaktor für Tierpopulationen darstellt. Sind die Nahrungsressourcen durch Übervölkerung erschöpft, dann ist die Grenze des Populationswachstums erreicht. So hat die Nahrungsmenge auch Einfluß auf die Populationsdichte der Straßentauben. Wenn Nahrungsverknappung einsetzt, dann wird die Nachkommenrate der Tauben zurückgehen, die statistische Sterblichkeit zunehmen, der Bestand schrumpfen. Von daher kommt die öko-

logisch begründete Erwartung, daß Nahrungsentzug einen Bestand von verwilderten Haustauben verringern könnte [4, 26, 29–35]. Dementsprechend äußert sich das Ordnungsamt Frankfurt/M. (briefl. 1997): „Die Verknappung des Nahrungsangebotes erscheint nach derzeitigem Wissensstand und unter Berücksichtigung ökologischer und tierschützerischer Belange am ehesten geeignet, eine nachhaltige Bestandsregulierung zu erreichen. Leider wird diese Maßnahme insbesondere von Mitgliedern von Tierschutzvereinen abgelehnt. Der in diesem Zusammenhang immer wieder geäußerte Vorwurf, mit einem Fütterungsverbot würde ein Verhungern der hilflosen Tiere provoziert, ist gegenstandslos. Die eigentliche Bestandsregulierung greift über eine Reduktion der Brutpaare bei vermehrten Anstrengungen der geschlechtsreifen Tiere zur Nahrungsbeschaffung auf Kosten der Reproduktionsrate."

Tauben, die unter Nahrungsmangel leiden, stellen zunächst die Vermehrung ein und wechseln schließlich ihr Revier [15]. Eine praktische Umsetzung der vorstehenden Überlegungen erfolgte bisher vorwiegend über den Versuch, Bürger vom aktiven Füttern abzubringen. Nur wenige Autoren, so etwa Johnston u. Janiga [36], halten gerade dies aus weiter unten noch zu diskutierenden ernährungsökologischen Gründen für wenig erfolgversprechend. Meistens ist ungeklärt, wie groß die Zielgruppe der Handfütterer im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung ist und welches „Leistungsvermögen" sie hat. Ganz sicher füttert nicht die gesamte Stadtbevölkerung. Bewußter Fütterungsverzicht wird besonders von Haag-Wackernagel [4, 21, 26, 33, 35, 37, 38] propagiert und – für die Stadt Basel – als einzig erfolgversprechende Methode der Taubendezimierung angesehen. Eine Übertragung auf andere Städte sei hingegen möglicherweise wenig sinnvoll. Diese wichtige Einschränkung ist bei anderen Verfechtern des Fütterungsverzichts ganz in den Hintergrund getreten.

So meint Schmolz [39]: „Die Einstellung oder drastische Verminderung des Futterangebotes ist derzeit die mildeste und wohl auch einzig wirksame und tierschutzkonforme Methode zur Verringerung der Taubenbestände." Ähnlich äußern sich viele andere Autoren [7, 15, 40–44]. Auch die Environmental Health Division von Manchester mißt dem Einstellen der aktiven Fütterung wesentliche Bedeutung bei (briefl. 1997). Kösters u. Korbel [45] propagieren: „Nachhaltig und tierschutzrechtlich lassen sich Taubenpopulationen nur durch Verminderung oder Unterlassung der Fütterung einschränken. [...]. Bei Minderung der Futtermenge oder Unterlassung der Fütterung verziehen sich die überzähligen Tauben, so daß eine nachhaltige Minderung zu beobachten ist." Kösters, Kaleta, Monreal u. Siegmann [46] sind sogar der Überzeugung: „Diese Methode macht mechanische (außer Nistplatzverbau) und chemische Bekämpfungsmaßnahmen unnötig." Gegen solche Ansichten sind Zweifel anzumelden.

„Nahrungsmangel bewirkt, daß die Tauben zunächst die Vermehrung einstellen und schließlich das Revier wechseln."

Die Frage ist, ob die „Komplexumwelt" [47] der Stadttauben auf einen einzigen Umweltfaktor festgelegt und allein durch das Unterbinden des aktiven Fütterns beeinflußt werden kann. Auch hat das Abwandern von einer Futterstelle zur anderen noch nichts mit „nachhaltiger Minderung" der Gesamtpopulation zu tun. (Wie sich Sedlag erinnert, äußerte vor langer Zeit ein Amtstierarzt in der Zeitung allen Ernstes die Illusion, bei Einstellen des Fütterns würden die Tauben von der Stadt aufs Land zurückkehren, wo sie hergekommen seien.) Sehr realistische Einwände besagen außerdem: „Es ist aber nicht zu erwarten, daß alle Bürger die Notwendigkeit des Verbotes einsehen und es befolgen. Auch wird die Einhaltung des Verbots nicht ausreichend kontrolliert werden können" [48]. „In ihrer ursprünglichen Aussage positive, in der Bevölkerung verwurzelte Verhaltensweisen wie das Füttern von Tieren können nicht durch Verbote beeinflußt werden. Im Gegenteil schafft behördlicher Druck aus dem Zuwiderhandelnden einen Märtyrer, der meist mit der Sympathie seiner Mitbürger rechnen kann" [38].

Mehr als die Hälfte aller 1997 konsultierten Städte (53%) haben ein Fütterungsverbot, in 18% der Fälle gibt es keine solche Untersagung, und von den übrigen (29%) erhielten wir dazu keine Angaben. Dieses Resultat kommt dem Umfrageergebnis von Kösters, Döring u. Grimm [49] sehr nahe, die 1992 Fütterungsverbote bei zwölf von 26 westdeutschen Städten (46%) ermittelt hatten. In manchen Städten sorgen Tierschutzvereine immer noch beharrlich dafür, daß die Taubenfütterung uneingeschränkt fortgesetzt und nicht untersagt wird. „Obwohl es in einigen Städten in Österreich gelungen ist, ein Taubenfütterungsverbot zu erwirken, ist es in Wien bis heute politisch nicht gelungen" [50].

In anderen Fällen hat die Stadtverwaltung längst eingesehen, daß sie das angestrebte Ziel durch Verbote ohnehin nicht erreichen kann, also andere Lösungswege versuchen muß: „In Basel haben wir kein Taubenfütterungsverbot, da dies meines Erachtens nicht kontrollierbar ist. Die Uneinsichtigen füttern so oder so, wenn es sein muß, morgens um 3 Uhr. Wir haben in den beiden Rheinhäfen zudem ein großes Futterangebot (Getreide), welches beim Umschlag auf die Erde oder Bahntrasse fällt" (Habermacher, Jagd- und Tierpolizist im Kanton Basel-Stadt, briefl. 1997).

Fütterungsverbote zur Abwehr konkreter und erheblicher Gesundheitsgefahren sind in Deutschland juristisch unanfechtbar und verfassungsgemäß (2 BVR 854/79; Urteil des Verwaltungsgerichts Baden-Württemberg 1 S 473/90 [51]; BVerfG, NJW 1980, 2572 [13, 14]; OLG Stuttgart 1 Ss 496/65 [52]; BayVGH, Beschl. v. 20.01.1997–24 NE 96.3632; BVerwG, Beschl. v. 26.11.1997–3 BN 1.97 [39]). Sie basieren in der Regel auf Ortssatzungen beziehungsweise Polizeiverordnungen und beschränken sich meist auf öffentliche Flächen (Straßen, Plätze, Grünanlagen). Nur Saarbrücken und Graz machen von der Möglichkeit Gebrauch, Privatgrundstücke einzubeziehen, wenn sich eine dortige Taubenfütterung für die Öffentlichkeit negativ auswirkt (vgl.[14]: Urteil AG Saarbrücken NuR 94, 364=SKZ 94, 68) oder eine allge-

meine Gesundheitsgefährdung davon auszugehen droht. Zwar hat jeder Eigentümer das Recht, auf seinem Grundstück nach Belieben zu schalten, er muß aber auf die Nachbarschaft Rücksicht nehmen (BGB § 903). Wer durch Ausstreuen von Futter Taubenschwärme auf sein Grundstück lockt, muß das Füttern unterlassen, sobald sich die Nachbarschaft dadurch belästigt fühlt (Urteil AG Hamburg-Altona 314 C 202/1969; sowie LG Berlin 55 S 359/1964 [53]; und AG Karlsruhe 8 C 123/1991 [22]).

„Die Überwachung des Fütterungsverbotes ist aufgrund der Kostensitutation nur in wenigen Städten möglich."

Bei den kommunalen Verfügungen zur Einschränkung des Nahrungsangebotes wird ansonsten von Fall zu Fall unterschiedlich verfahren. In manchen Städten ist das Füttern nur auf einzelnen Plätzen verboten (Ratingen), in anderen wenigstens zur Winterszeit möglich (Bochum, Graz) oder ganzjährig nur an bestimmten, gekennzeichneten Stellen erlaubt (Mainz, Würzburg). Die Erfüllungskontrolle liegt in den allermeisten Fällen so im argen, daß von Vollzugsnotstand gesprochen werden muß: „Ein besonderer Kontrolldienst zur Überwachung des Fütterungsverbotes kann schon allein aus finanziellen Gründen nicht eingerichtet werden" (München). „Es ist wegen der Kosten unwahrscheinlich, daß für Kontrollen Personal bereitgestellt werden kann" (Bremen). „Regelmäßige Kontrollen sind aufgrund der knappen Personallage nicht möglich" (Frankfurt/M.). „Wie in anderen deutschen Städten besteht ein Problem im Vollzug, da konkrete Anzeigen mit Zeugenaussagen notwendig sind" (Berlin). In Leipzig, wo das Taubenfütterungsverbot in der Polizeiverordnung von 1994 zwar ausdrücklich festgeschrieben ist, die Aufklärung der Bevölkerung seither aber verabsäumt wurde und Kontrollmaßnahmen nur auf dem Papier stehen, rechtfertigte sich das Ordnungsamt 1997: „Mit Gesetzen und Verordnungen sowie ordnungsrechtlichen Maßnahmen allein wird das Füttern von Tauben nicht unterbunden werden können." Nur in wenigen Städten sind spezielle Bedienstete mit dem Straßentaubenproblem betraut (Basel, Essen, Mainz). Ansonsten überwachen Politessen und Polizisten beim normalen Ermittlungs- und Streifendienst die Einhaltung des Fütterungsverbotes nebenher. Hinzu kommen Bürgerbeschwerden und Privatanzeigen von Anwohnern und Nachbarn. Letztere sind die einzige Bezugsbasis in Städten, die auf behördliche Überwachung von vornherein verzichten (Cottbus, Graz). Verstöße gegen das Fütterungsverbot werden daher meistens überhaupt nicht oder in nur sehr geringem Umfang bekannt und noch seltener geahndet.

Nach auswertbaren Angaben von 14 Ordnungsämtern zum Stand des Jahres 1996 kommt man auf durchschnittlich elf Anzeigen pro Stadt, zur Hälfte blieb die Anzahl der Beschwerden sogar unter fünf, die Höchstzahlen lagen bei 30 (Stuttgart) und 52 aktenkundigen Übertretungen (Graz). Die seltenen Ahndungen nehmen die Stadtbehörden nach Ermessen in folgender Staffelung vor: Belehrung, Ermahnung, gebührenfreie bzw. kostenpflichtige Verwarnung, Ordnungswidrigkeitsanzeige mit Bußgeldverfahren. Überdies sind Zwangsgelder möglich. Gegebenenfalls läßt sich aus dem Füttern sogar eine „Inbesitznahme der herrenlosen Tiere" herleiten (BGB § 958), was besondere rechtliche Folgen haben kann (BGB § 823: Schadensersatzpflicht nach dem Verursacherprinzip, § 856: Besitzerhalt, § 906: Zuführung unwägbarer Stoffe, § 960: Aneignung, § 1004: Beseitigungs- und Unterlassungsanspruch; vgl. dazu [45, 46]). Die Ahndungen haben gelegentlich nicht einmal Symbolcharakter. So wird in Heidelberg, wo ein Fütterungsverbot besteht, der angetroffene Personenkreis überwiegend mündlich und gebührenfrei verwarnt, „da ein Verwarnungsgeld nicht opportun erscheint." Der Bußgeldspielraum liegt im übrigen zwischen DM 5,- und DM 1000,-. Üblicherweise werden Bußen zwischen DM 100,- und DM 200,- festgesetzt. Manche Städte erheben notfalls zusätzliche Zwangsgelder bis zu DM 5000,-, um unbelehrbare „WiederholungstäterInnen" spürbar in die Pflicht zu nehmen. Ist das Zwangsgeld uneinbringlich, so kann auf Antrag der Vollzugsbehörde Ersatzzwangshaft bis zu zwei Wochen durch das Verwaltungsgericht angeordnet werden. Übersicht 1 zeigt zwei Beispiele aus Mainz und Stuttgart.

Abgesehen von solchen speziellen Problemfällen werden die Ergebnisse von Taubenfütterungsverboten von den befragten Stadtverwaltungen selbst überwiegend als fragwürdig und unbefriedigend bezeichnet: „Keine nachhaltigen Erfolge" (Dortmund), „Fütterungsverbot nicht ausreichend" (Ravensburg), „Wegen Überwachungsdefizit kaum erkennbarer Erfolg" (Mönchengladbach), „Durchsetzung bereitet Schwierigkeiten" (Köln). Nur vereinzelt gibt es zuversichtliche Meinungen: „Wo Unterbindung der Fütterung möglich, schnelle Auflösung der Taubenschwärme" (Stuttgart). „Bei verstärkter Überwachung des Fütterungsverbotes ist ein Erfolg bemerkbar" (Hannover). Solche „Erfolge" sind indessen in keinem dieser Fälle wirklich meßbar. Trotz einiger bereits vorliegender Forschungsergebnisse, die jedoch alle nur die Wirkungen des aktiven Fütterns zum Gegenstand haben [26, 35, 49], läßt sich noch immer nicht mit verallgemeinerungsfähiger Sicherheit sagen, ob das für die Verwaltung so bequeme-unbequeme Taubenfütterungsverbot für sich allein genommen tatsächlich eine Bestandsminderung bewirken kann.

Zwar ist nicht zu bestreiten, daß auch kontinuierliche Einzelfütterungen in ihrer Gesamtheit einen beachtlichen Nahrungsfundus zur Verfügung stellen können. So gingen während des zweiten Weltkriegs die Straßentaubenbestände in London drastisch zurück oder verschwanden vollständig, weil ihnen zu dieser Zeit viel weniger Nahrung zur Verfügung gestellt wurde [54]. Die Tierhandlungen in Berlin-West erzielten während der 70er Jahre einen wöchentlichen Umsatz von 150 bis 700 Zentner Taubenfutter. Dies reicht bei 50 Gramm pro Tag und Taube für etwa 20 000 bis 100 000 dieser Vögel [55, 56]. In München sollen von Privatpersonen jährlich etwa 150 Tonnen Taubenfutter ausgestreut worden sein; dazu kamen zu Anfang der 90er Jahre noch 80 Tonnen vom

Übersicht 1

Der Bußgeldkatalog der Stadt Mainz sieht für einen einfachen Verstoß ein Verwarnungsgeld von DM 20,- vor. Wird die Zahlung verweigert, kommt ein Bußgeld von DM 50,- plus DM 25,- Nebenkosten plus DM 11,- Zustellungsgebühr, also ein Gesamtbetrag von DM 86,- zur Anwendung. Bei „großflächiger Verfütterung beträchtlicher Weizenmengen" beträgt das Bußgeld anfangs DM 150,- + 25,- + 11,-=186,-, bei einem Wiederholungsverstoß DM 500,- + 25,- + 11,-=536,- und bei mehrfachen Wiederholungen im Höchstfall DM 1000,- + 50,- + 11,-=1061,-. Gegen eine hartnäckige Taubenfütterin fertigte das Ordnungsamt allein sechs Bußgeldbescheide in Höhe von je DM 1000,- zusätzlich Nebenkosten aus. Diese wurden tatsächlich bezahlt. Der Erfolg ist trotzdem zu bezweifeln.

Zwei exemplarische Vorgänge, die das Ordnungsamt Stuttgart zur Verfügung stellte und die hier stark verkürzt wiedergegeben werden, verdeutlichen, welch hohen Verwaltungsaufwand Ordnungswidrigkeitsverfahren bei notorischen Verstößen gegen das Taubenfütterungsverbot bereiten.

Fall A, 1993: Frau A. verstößt nachweislich seit vier Jahren gegen das Fütterungsverbot. Jetzt mehrere neue Anzeigen. Beschlagnahme von Taubenfutter. Anhörung und Androhung von Zwangsgeld.
1994: Neuerliche, gleichartige Ordnungswidrigkeiten (insgesamt fünf Anzeigen). Festsetzung eines Zwangsgeldes in Höhe von DM 2000,-. Widerspruch von Frau A. Zurückweisung des Widerspruchs.
1995: Das Füttern von Tauben wird permanent fortgesetzt. Das Ordnungsamt hat im Laufe des Jahres zwölf diesbezügliche Anzeigen gegen Frau A. zu bearbeiten. Festsetzung eines Zwangsgeldes von DM 4000,-. Frau A. legt Widerspruch ein und beantragt „Wiederherstellung der aufschiebenden Wirkung des Widerspruchs." Das Ordnungsamt verhängt neuerlich DM 2000,- Zwangsgeld und gibt die Akte an das Verwaltungsgericht zur weiteren Entscheidung.
1996: Das Verwaltungsgericht lehnt den Widerspruch von Frau A. ab. Diese legt dagegen Beschwerde ein und füttert weiter (insgesamt acht Anzeigen, zwei Anhörungen). Das Ordnungsamt verhängt DM 5000,- Zwangsgeld. Weiterer Verlauf unbekannt.

Fall B, 1994: Frau B. füttert täglich Tauben auf öffentlichen Straßen und Plätzen. Privatanzeige wegen Ordnungswidrigkeit.
1995: Das Ordnungsamt ordnet Unterlassen des Taubenfütterns an. Frau B. füttert weiter. Zwangsgeldfestsetzung DM 2000,-. Abgabe der Akte an das Verwaltungsgericht.
1996: Monatlich gehen weitere Ordnungswidrigkeitsanzeigen ein. Zwangsgeldfestsetzung DM 5000,-. Widerspruch von Frau B. Deren Nachbarin zeigt an, daß sich Frau B. zwei Zentner Weizen beschafft habe. Frau B. erneut beim Taubenfüttern angetroffen, 5 kg Weizen beschlagnahmt. Zwangsgeld läßt sich nicht beitreiben. Antrag auf Zwangshaft. Rücknahme des Antrags auf Zwangshaft. Frau B. beim Taubenfüttern angetroffen und angezeigt. Zweiter Antrag auf Zwangshaft, wiederum Rücknahme des Antrags und kein Ende.

Tierschutzverein [57]. In Solothurn bezahlt die „Ornithologische Gesellschaft" der Stadt jährlich 4000 Franken für Taubenfutter [58]. Im Stadtzentrum von Basel sollen die Tauben zu Anfang der 80er Jahre 80% ihrer Nahrung von „Taubenfreunden" erhalten haben. Rechnet man einen Tagesbedarf von 20 Gramm pro Tier, kann nach Haag [26] eine einzige „Taubenmutter", die wöchentlich 120 Kilogramm Weizen und Mais verfüttert, rund 860 Stadttauben ernähren.

Solche Exempel mögen beeindrukken. Doch bleiben dabei viele andere Nahrungsressourcen unberücksichtigt. So können zwischen Nist- und Futterplätzen eines Taubenschwarmes erhebliche Entfernungen liegen.

Von Fall zu Fall lassen sich unterschiedlich operierende Ernährungsstrategen unterscheiden: einerseits flugträge „Futterbettler", die im Stadtzentrum möglicherweise gänzlich auf Fütterungen angewiesen sind, andererseits „Futtersucher", die die Stadt täglich verlassen und bis zu 30 km entfernte Nahrungsquellen im Umfeld aufsuchen [7, 36, 59–64]. Abgesehen von einer Analyse im Hafengebiet von Manchester [65], wurde aber immer noch nicht hinreichend geklärt, welche Nahrungsquellen innerhalb von Städten außer dem „Handfutter" noch zur Verfügung stehen, wie und zu welchen Anteilen sie von den „geflügelten Pfennigsammlern" genutzt werden, und wie viele Straßentauben sich theoretisch davon ernähren könnten. Wie wirken sich beispielsweise Futterquellen in Parks, Zoologischen Gärten und auf Feldern, Abfälle und Rückstände von Getreidelagern, Silos und Umschlagplätzen (z.B. Häfen, Mühlen, Futtermittelbetriebe, Brauereien usw.) in der Schlußbilanz von Angebot und Verbrauch aus?

Im Fall von Rostock schätzen Koch et al. [66], daß das Nahrungsangebot im Hafengebiet, in den städtischen Grünanlagen und auf den Feldern des Umlandes ausreichen würde, einen Taubenbestand von unbestimmter Größe auch ohne Zutun von Fütterern zu erhalten. Den Stadttauben von Brünn diente als wichtigste Nahrungsquelle ein außerhalb der Stadt gelegenes Getreidesilo, wo 1974 täglich mehr als 4000 Tiere gezählt wurden [67]. Der überwiegende Teil der Preßburger Stadttauben ernährt sich von Mais und Getreidefutter auf Entenfarmen, die 15 bis 20 Kilometer von den städtischen Brutplätzen entfernt sind [36]. Auf den Dächern von Großspeichern in Leipzig-Lindenau trafen wir 1989 2000 bis 5000 Tauben an, die ihre Nahrung ebenfalls nicht von „Taubenmüttern" erhielten [68].

Unbestritten muß aktives Füttern in den Städten drastisch eingeschränkt werden. Aber dem Argument „Die Taubenfütterer sind die Ursache für das Taubenproblem" [5] können wir uns aus den oben skizzierten Gründen nicht anschließen. Vielmehr muß deutlicher als bisher zwischen Fütterungsverbot, Fütterungsverzicht und Futterreduktion unterschieden werden. Das von Einzelpersonen gestreute Futter entspricht nicht dem vollständigen Nahrungspotential. Das Handfutter ist nur ein Bruchteil der insgesamt verfügbaren Nahrung. Meist stehen noch viele andere Futterquellen bereit. Unbedingt sollte deshalb beispielsweise auch für eine tauben- und schädlingssichere Beseitigung der Abfälle von Schulhöfen, Markt- und Imbißständen, also für die Unterbindung des Passivfütterns gesorgt werden. Selbst dann bleiben immer noch weitere von Tauben verwertbare Futterquellen übrig.

Die notwendige Einschränkung eines Nahrungsüberangebotes für Tauben kann nicht durch das – unkontrollierbare – Verbot privaten Taubenfütterns erreicht werden. Eine dauerhafte Bestandsverminderung verwilderter Haustauben ist allein durch Fütterungsverbot nicht möglich.

Folk u. Zapletal [69] meinen zu Recht, daß wesentliche Nahrungsreserven im landwirtschaftlich genutzten Umfeld der Urbanzentren liegen und daß Kontrollmaßnahmen gegen Taubenbestände diesen Aspekt unbedingt berücksichtigen sollten. Scott [70] fordert eine korrekte Vorratswirtschaft, das Sammeln und Beseitigen von Abfällen, die Überwachung von Deponien, Tierställen und Vorratshallen, das Sauberhalten von Hafenanlagen und Ladeplätzen. Auch der Verfasser ist davon überzeugt, daß die fraglos notwendige Einschränkung des Nahrungsüberangebots allein durch das (noch dazu unkontrollierbare) Verbot privaten Taubenfütterns nicht zur dauerhaften Bestandsverminderung bei verwilderten Haustauben führen kann.

Bürgerbelehrungen

Den Widerspruch zwischen Notwendigkeit der Futtereinschränkung und einer Abkehr vom Fütterungsverbot suchte Haag-Wackernagel zu überbrücken, indem er die verfehlte Zwangsvorschrift durch das Propagieren von Verhaltens- und Unterlassensregeln (Kannbestimmungen) ersetzte. Um aktive und potentielle Fütterer von den negativen Folgen des Taubenfütterns zu überzeugen und einen freiwilligen Fütterungsverzicht zu erreichen, wurde die „Basler Taubenaktion" mit zwei großen Informationskampagnen (1988, 1990) in Angriff genommen. Deren anspruchsvolles Ziel bestand darin, die auf 20 000 Tiere geschätzte Stadtpopulation dauerhaft auf einen überschaubaren und gesunden Bestand von etwa 5000 Vögeln zu reduzieren. Dabei beschränkte man sich allerdings nicht allein auf die in den Vordergrund des Interesses gestellte Öffentlichkeitsarbeit. Zusätzlich wurden acht Taubenschläge für insgesamt 500 Tiere auf Dachböden öffentlicher Gebäude eingerichtet. Die mit Farbringen markierten Schlagtauben durften an besonders gekennzeichneten „Begegnungsstätten Taube-Mensch" gefüttert werden. Zur eigentlichen Bestandsverminderung aber wurden den Schlägen in jedem Jahr 1000 bis 2000 Taubeneier entnommen, ferner 1000 bis 2000 Tiere (etwa 20% der Population) mit Fallen weggefangen und eine nicht genauer benannte Anzahl abgeschossen (Fang und Abschuß 1993: 2750 Tauben).

Im Zeitraum 1988 bis 1992 suchte man durch Zählungen in 13 Kontrollschwärmen den Erfolg näherungsweise meßbar zu machen. Durch Hochrechnung ermittelte Haag-Wackernagel nach Ablauf von vier Jahren, daß der Bestand der Basler Straßentauben um 50% zurückgegangen sei, also nunmehr etwa 10 000 Tiere umfasse [4, 21, 34, 35, 37, 38, 72, 73]. Dies wurde als Erfolg der Aufklärungskampagnen gewertet: „Basel hat als eine der wenigen Städte Europas das Taubenproblem gelöst. Von diesem Beispiel können die meisten anderen Städte nur lernen" [74]. Leider sind uns über die weitere Entwicklung der Basler Taubenaktion keine neueren Zahlenangaben bekannt. In Berlin konnten nach Auskunft aus der Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales (briefl. 1997) ähnlich günstige Resultate mit dem Basler Modell bei „komplexen, standortbezogenen Konzeptionen" erzielt werden. Nach Bürgerbelehrungen in München wurde durch hierbei erreichten Fütterungsstop ein Taubenschwarm um 28% der Tiere vermindert, ohne daß es bei Nachbarschwärmen zu einer Bestandszunahme gekommen wäre. Dem sei allerdings wegen der Unvernunft der Fütterer kein Dauererfolg beschieden gewesen [49]. Wahrscheinlich deshalb spricht Kösters (briefl. 1997) neuerdings von „verbotsgestützter Aufklärung der Bevölkerung".

Natürlich sind Gebote besser als Verbote [9, 75]. Entsprechende Aufklärung sollte bereits in der Schule beginnen [8]. Sowohl Verbote als auch Gebote können aber nur auf Argumente der Humanhygiene (Stadttauben als Gefahr für die menschliche Gesundheit) beziehungsweise des Tierschutzes (Füttern als Risiko für die Tauben) zurückgreifen. In beiden Fällen reicht es nicht aus, Kenntnisse zu vermitteln. Das Wissen muß emotional positiv angereichert sein, das angestrebte Verhalten muß Freude machen. Aber gerade ein Fütterungsverzicht kann nicht lustbetont sein, zumal das Füttern der Tauben starke psychologische („Kindchenschema"), karitative und soziale Wurzeln hat [5, 20]. Überdies muß einkalkuliert werden, daß die Botschaft keineswegs bei allen Bürgern Resonanz findet, daß sporadische Aufklärungsveranstaltungen die Hauptzielgruppe (nach Haag-Wackernagel [5]) nur 8 bis 14% der Bevölkerung?) nicht unbedingt erreichen, Dauerkampagnen aber bei allen anderen Überdruß erzeugen. Auch kann bei jedem Einzelnen der Weg von der Erkenntnis bis zum Entschluß lang sein, und ein guter Vorsatz wird nicht immer durchgehalten.

„Öffentlichkeitsarbeit mit dem Ziel des Verzichtes auf das Taubenfüttern muß auch auf die soziokulturellen Ursachen des Fütterns eingehen."

Von 47 verwertbaren Auskünften verwiesen 15 Stadtverwaltungen (32%) auf Öffentlichkeitsarbeit (Presseaufrufe, Medienberichte, Plakate, Faltblätter, Aufkleber, Aufklärungskampagnen, Informationsstände), die betrieben wird, um die Bevölkerung über die Taubenproblematik aufzuklären und vom Füttern abzubringen. Bemerkenswerte Beispiele dafür sind die Werbeslogans „Taubenfüttern ist Tierquälerei", „Tierschutz ist: Tauben nicht füttern!" (Tierschutzverein Basel 1988/90; vgl. [34, 72]), „Tauben füttern? besser nicht!" (Umweltschutzreferat München 1996), „Wer Tauben füttert, bringt sie in Gefahr" (Dortmund 1996, Gemeinschaftsaktion von Ordnungsamt, „Cityring" und Tierschutzverein). Zwei Stadtverwaltungen (Bayreuth, Landshut) bekundeten, daß ihre Presseaufrufe nur wenig oder überhaupt keinen Erfolg gebracht hätten. Generell könnten zur Verbesserung der „Public Relations" einschlägige Erfahrungen der Werbepsychologie stärker genutzt werden. Überdies wird ein grundsätzlich neuer Ansatz zur Problembewältigung

notwendig sein. Denn der Meinungsstreit um die Fütterungsproblematik ist ja zu großen Teilen eigentlich ein „Menschenproblem".

Angesichts einer anonymisierten Leistungsgesellschaft innerhalb des übervölkerten und naturentfremdeten Stadtlebensraumes, den Weidner [76] vom Standpunkt der Biologie als „Kulturwüste" bezeichnet hat, begehren einige unserer Mitbürger gegen weiteren Naturverlust auf. Andere berufen sich hartnäckig auf ein Recht zur persönlichen Entfaltungsfreiheit, selbst dann, wenn dadurch das Gemeinwohl gefährdet wird. Bei genauer Betrachtung geht es nicht allein um die Ehrfurcht vor der Kreatur und nicht nur um die viel zitierte „Mitgeschöpflichkeit der heiligen Vögel", sondern oft auch um Nonkonformismus, ungezügelte Emotionalität, Selbstwertprobleme und um sehr ernst zu nehmende Vereinsamungskonflikte [5, 22]. Dafür hat uns Sojka [77] ein ebenso bezeichnendes wie fragwürdiges Beispiel geliefert: Seiner Auffassung nach erschöpfen sich bei vielen, namentlich älteren Bürgern, die Fürsorgemöglichkeiten für andere Lebewesen darin, daß sie freilebende Vögel mit Futter versorgen. „Diese Menschen sind innerlich auf die Gebefreudigkeit angewiesen; der Gang zu ihren gefiederten Freunden bedeutet für sie einen wesentlichen Inhalt ihres Daseins. (...) Fütterungsverbote erscheinen als Verletzung der Freiheits- und Persönlichkeitsrechte; sie können bei sensiblen Tierfreunden zu psychischen und damit physischen Beeinträchtigungen führen."

Ja mit dem Fütterungsverbot werde dem Menschen die Fähigkeit zum Mitleiden beschädigt. „Diese Empfindungen abzustumpfen, entwürdigt ihn und bereitet den Nährboden für Brutalität und Terrorismus." Ungeachtet solcher wohl übertriebenen Befürchtungen sollte man den bei „Taubenkonflikten" zutage tretenden psychologischen und sozialen Hintergrundproblemen unbedingt größere Beachtung schenken. Als eine erste Grundlage dafür hat Haag-Wackernagel [5] die soziokulturellen Ursachen des Taubenproblems analysiert. Und Singer [50] fragt: „Wäre es moralisch vertretbar, das Taubenfüttern zu untersagen, ohne sich mit den eigentlichen Ursachen zu beschäftigen?" Man sollte beispielsweise prüfen, ob „Taubenmütter" nicht zu allererst soziale Integration brauchen (z.B. Zugang zu Taubenhäusern oder Ersatzbeschäftigung in einem Tierheim). Streetwork statt Agitation und Strafverfolgung! Umdenken in den Stadtverwaltungen und neue Stadttaubenkonzeptionen sind gefragt.

Brutplatzverminderung, Abwehr und Vergrämung

Während die nachfolgend erörterten Maßnahmen zur Abwehr und Vergrämung relativ häufig in Anspruch genommen werden, scheint es bei der Brutplatzverminderung noch erheblichen Nachholbedarf zu geben. Dabei gehört die konsequente Beseitigung vorhandener Brutplätze zu den einfachsten und wichtigsten Maßnahmen, einen Stadttaubenbestand einzuschränken. Auch die Strategie der Brutplatzverminderung hat ihre wissenschaftlichen Grundlagen in der Erkenntnis der Ökologie, daß innerartliche Konkurrenz den Tierbestand reguliert. „Konkurrenz bedeutet den von einer Anzahl von Individuen getätigten gemeinsamen Verbrauch oder die gemeinsame Beanspruchung einer in begrenztem Maß vorhandenen Sache oder Bedingung. (...) Objekte der Konkurrenz sind im allgemeinen der zum Dasein und zur Fortpflanzung benötigte Raum sowie die Nahrung; beides ist häufig miteinander gekoppelt" [78]. Was die praxisrelevanten Fragen der Raumkonkurrenz anbelangt, so verstehen wir unter Gebäudesicherung („exclusion") das Beseitigen „wilder", unkontrollierbarer Taubenniststätten, das Verbauen von Einschlupf- und Nistmöglichkeiten („building out": Reparaturen, Sanierung, Umbau), allenfalls auch Interims- oder Notlösungen wie das Vergittern und Vernetzen von Bauwerksöffnungen und anderen Nistmöglichkeiten. Während es sich hierbei im wesentlichen um bauliche Korrekturen handelt, werden zur Abwehr und Vergrämung von Straßentauben („habitat alterations") Anlagen installiert, welche, ohne die Bausubstanz zu verändern, vorbeugend schon das Landen und Absitzen der Tiere verhindern sollen. Unter diesen Aspekten hat Lüssel [79] den Nutzen von Verdrängungs- und Verminderungsmaßnahmen wie folgt auf den Punkt gebracht: „Verluste von mehreren tausend Tauben können (nach Abschuß, Fang und Vergiftung) in wenigen Jahren kompensiert werden, ein abgedichteter Boden bietet keiner einzigen Taube eine Brutmöglichkeit."

Die konsequente Beseitigung vorhandener Brutplätze durch Dach-, Gebäude- und Stadtsanierungsmaßnahmen sowie Maßnahmen der Gebäudesicherung zählt zu den einfachsten und wichtigsten Maßnahmen zur Einschränkung des Stadt taubenbestandes.

Auch Sixl [80] meint: „Ohne Sanierung der Brutplätze (vor allem Dachböden) und der Mithilfe der Bevölkerung ist eine gesunde und zahlenmäßig eingeschränkte Taubenpopulation nicht zu erreichen." In ähnlichem Sinne äußern sich auch andere Autoren [81–86]. Schon Raethel [10] hatte die auffällige und besorgniserregende Zunahme verwilderter Haustauben in der Nachkriegszeit auf die reichen Nistgelegenheiten in Ruinen und bombengeschädigten Gebäuden zurückgeführt. Indessen verändert sich das Brutplatzangebot im Laufe der Zeiten und ist überdies von Stadt zu Stadt sehr verschieden. Beispielsweise in Basel sind geeignete Taubenniststätten derzeit selten [88].

Völlig anders stellte sich die Situation bis vor kurzem in den ostdeutschen Städten dar. Hier waren in den 80er Jahren Gebäudeverwahrlosung und Städteverfall nahezu flächendeckend. Scheurer u. Lehmann [89] fassen ihre diesbezüglichen Erfahrungen, die sich vorwiegend auf Ostberlin beziehen, so zusammen: „Die Ruinen boten (den verwilderten Haustauben nach dem 2. Weltkrieg) ausgezeichnete Niststätten und Vermehrungsmöglichkeiten. Auch in den nachfolgenden Jahren haben sich die Straßentauben infolge mangelhafter und teilweise unsachgemäßer Sanierungen hinfälliger Gebäude und durch einen zunehmen-

den Verfall der Dächer in den dichtbesiedelten Altbaugebieten der Stadtkerne überaus stark vermehrt. Vielfach flächendeckend schadhafte Dächer mit fehlenden Dachziegeln und Dachfenstern, Mauervorsprünge, defekte Häuserfassaden und Stuckverzierungen boten diesen Tieren beste Ansiedlungsmöglichkeiten. So reichen der verwilderten Haustaube für die Aufzucht ihrer Jungen schon Nischen mit einer Grundfläche von 15×15 cm und einer Höhe von 10 cm – und wie viele derartiger Nischen gibt es in unseren Städten! (...) Die wichtigsten Maßnahmen sind zunächst die Sanierung der defekten Dächer und verrotteten Fassaden sowie die Vergrämung" Auch in Leipzig ist die Tauben- und Taubenzeckenkalamität nicht wie in Basel durch vermehrtes Füttern, sondern durch das im Zuge des sozialistischen Stadtverfalls wachsende und schließlich enorm hohe Brutplatzangebot zustandegekommen.

„Vor allem in den ostdeutschen Städten war die Zunahme der Taubenpopulation durch Gebäudeverfall zu erklären."

Nach Angaben von Reuter [90] über die Leipziger Situation in den 70er Jahren überwog desolate Altbausubstanz, mehr als 30% der Gebäude stammten aus der Zeit vor 1900. Eine Auswertung von Bürgereingaben ergab denn auch, daß der Leipziger Taubenbefall zu 80% auf schlechten Bauzustand der Grundstücke zurückging. Zeitgleich mit dem fortschreitenden Stadtverfall erhöhte sich die Anzahl der wegen Straßentauben bei der Hygiene-Inspektion eingegangenen Bürgerbeschwerden auf das Dreifache. Ebenso sehe ich zwischen der in Leipzig seit 1991 fortschreitenden Stadtsanierung, der damit verbundenen Beseitigung von Brutplätzen und Nistmöglichkeiten und dem augenscheinlichen Rückgang der Taubenschwärme einen zwar nicht statistisch belegten, doch unübersehbaren Zusammenhang. Ähnlich gab es in Magdeburg während der 80er Jahre (und nachwirkend natürlich auch später) längst nicht erschöpfte Nistmöglichkeiten in der verfallenen Altbausubstanz [84].

In einigen DDR-Städten weiteten sich die wachsenden Brutplatzangebote schließlich sogar auf manche der in Plattenbauweise errichteten Neubausiedlungen aus. So fanden in der 1972 fertiggestellten Satellitenstadt Rostock-Lütten Klein verwilderte Haustauben in den durch ungesicherte Lüftungsschlitze zugänglichen Drempeln der vielgeschossigen Wohnblocks derart günstige Ansiedlungsmöglichkeiten, daß sie dort schon 1975 feste Bestände bildeten und seit 1979 zu den dominanten Vogelarten zählten [91]. Auch 1998/99 befanden sich die größten Taubenschwärme der Stadt Rostock in Vierteln mit ungestörten Brutmöglichkeiten (unsanierte Altbauten!) oder mit günstigem Futterangebot (Silos, Getreidelager, Umschlagplatz Seehafen!). „Durch die Sanierungstätigkeit werden sehr viele Brutplätze der Tauben beseitigt. Trotzdem haben die Baumaßnahmen im Stadtgebiet keine Verringerung des Taubenbestandes herbeigeführt. Neue Brut- und Rastplätze an renovierten Gebäuden (...) wurden verhältnismäßig schnell neu besetzt" [92]. Diese durchaus unvollständigen Beispiele sollen verdeutlichen, daß der Raum, den Straßentauben zur Fortpflanzung benötigen, einen wesentlichen Regulierungsfaktor in der Populationsentwicklung darstellt. Das Brutplatzangebot kann deshalb bei seuchenhygienisch bestimmten Erwägungen über Bestandsverminderungen keinesfalls unterschätzt oder ausgeklammert werden. Auch bei der Verhütung und Bekämpfung von Taubenzeckenbefall (*Argas reflexus*) ist das Vermeiden, Beräumen und Verschließen von Taubennistplätzen unbedingt nötig [93–96]. Um aber die von Stadt zu Stadt verschiedenartigen Erfahrungen sinnvoll zu nutzen, wäre es falsch, Nahrungs- oder Brutplatzangebote als Schlüsselfaktoren einseitig zu favorisieren.

Jede Einflußgröße sollte man letztlich nur im Gesamtzusammenhang mit der örtlichen, oft sehr spezifischen Konstellation beurteilen und das mit vielen anderen Umweltfaktoren verflochtene Faktorenbündel als ein dynamisches, nach den Verhältnissen wechselbares System zu verstehen suchen. Nahrungsverknappung könnte beispielsweise über Bestandsreduzierung zu freiwerdenden Brutplatzangeboten führen. Umgekehrt könnte Brutplatzverminderung die Nahrungssituation der Restpopulation verbessern. Würden beide Komponenten – Nahrungs- und Brutplatzsituation – gemeinsam beeinflußt, ließe sich die Bestandsverminderung sicher wesentlich erfolgreicher gestalten. Im Gefüge der ökologischen Standortfaktoren entspricht die Höchstdichte einer Taubenpopulation dem biologischen Fassungsvermögen ihres Lebensraumes. In diesem Lebensraum gibt es meist keine einfachen, linearen, monokausalen Ursache-Wirkungs-Beziehungen, sondern komplizierte Regelkreise, in denen die Abundanz (Individuendichte pro Raumeinheit) von dichteabhängigen Ökofaktoren (wie Nahrungsmenge, vom Raumangebot abhängige Territorialität, Infektionskrankheiten, natürliche Feinde usw.) reguliert wird.

„Eine Bestandsverminderung kann erfolgreicher gestaltet werden, wenn wichtige Komponenten wie z.B. Nahrungsangebot und Brutplatzsituation gemeinsam und nicht isoliert beeinflußt werden."

Der Erfolg menschlicher Eingriffe in das natürliche Regulationssystem einer Stadttaubenpopulation wird also im wesentlichen nicht vom „entweder-oder" eines Einzelfaktors, sondern vom „sowohl-als-auch" multifaktorieller Zusammenhänge bestimmt („ABC" der Tierökologie, siehe [78, 97–100]. Bezüglich der Brutplatzsituation der Straßentauben ist nach Ansicht von Haag-Wackernagel [101] das biologische Fassungsvermögen gegenwärtig in vielen Städten nahezu erschöpft. Diese Hypothese sollte man aber nicht als überall gültige Tatsache hinnehmen, sondern durch eingehende Untersuchungen jeweils neu auf den Prüfstand bringen. Folgt man ihr, dann wird man aufgrund allgemeiner ökologischer Gesetzmäßigkeiten auch akzeptieren müssen, daß der

an seine Grenzen geratene Förderfaktor „Brutplatzangebot" in sein Gegenteil umgeschlagen und als „Brutplatzmangel" zum Hemmfaktor der Populationsentwicklung geworden ist. Denn natürlich wirken sich eingeschränkte Nistmöglichkeiten negativ auf Vermehrungspotential und Populationsgröße aus. Und natürlich lassen sich nur so viele Tauben füttern wie an den Nistplätzen erbrütet werden und nachwachsen. Selbst für den Fall, daß ein mehr oder minder ungeeigneter Ausweichbrutplatz gefunden wird, sind dort die Bruterfolge wegen vermehrter Konkurrenz, wegen Streß und Unhygiene schlechter [102]. Alles in allem ist Gebäudesicherung und Bautenschutz gegen Straßentauben ebenso nötig wie die Einschränkung des Nahrungsangebotes.

Das Bundesgesundheitsamt äußerte sich dazu 1994: „Es wird aufgerufen, Tauben nicht mehr zu füttern. (...) Es muß dafür gesorgt werden, daß Tauben in Gebäuden keine Nistmöglichkeiten haben" [103]. Daß es dazu auch andere Auffassungen gibt, soll nicht unerwähnt bleiben. Zum Beispiel ist Gervesmann [104] gegenüber Brutplatzverminderungen skeptisch, und Geisthardt [105] meint: „Die natürlichste Art der Bestandsregelung, nämlich die Beseitigung der vielen Brutplätze sowie das Verbot des Fütterns durch die Bevölkerung, hat sich in vielen größeren Städten als undurchführbar erwiesen und scheidet als Standardmaßnahme aus." Auch Haag-Wackernagel [29] behauptet: „Es ist nicht möglich, eine Straßentaubenpopulation durch eine Reduktion der Brutplätze zu verringern." Dies mag für die Situation in Basel gelten, trifft aber als Verallgemeinerung keinesfalls zu.

In wenigstens 17% der an unserer Umfrage beteiligten Städte gibt es Bemühungen, Nistmöglichkeiten zu beseitigen und Brutstätten durch Vernetzen, Dachverschluß und andere bauliche Maßnahmen zu reduzieren. Im einzelnen äußerten sich einige der Befragten wie folgt: „Wilde Brutplätze werden nach Möglichkeit eliminiert" (Kantonspolizei Basel). „Ausgesprochen merklich hat sich die Population der Tauben nach der Reparatur der Dächer und dem Abschließen der Bodenräume vermindert" (Magistrat von Prag). Das Bezirksamt Berlin-Mitte stellt fest, „daß ein Nachlassen (der Straßentaubenpopulation) bemerkbar ist, was vor allem auf das Baugeschehen an sich und auf die zunehmende Dichtung der Dächer zurückzuführen sein dürfte. Durch das Baugeschehen haben auch verschiedene Imbißstände ihre Plätze verlassen, die ein hohes Fütterungspotential darstellten." Das Ordnungsamt der Stadt Essen verweist auf die Eigenverantwortung der Grundstückseigentümer, „die durch bauliche Vorkehrungen an den Gebäuden einen gewissen Schutz erreichen können."

Den Beobachtungen des Umweltamtes Potsdam zufolge „werden von der Stadttaube Habitate, welche durch einen geringen Grünanteil und unbewohnte, verfallene Gebäudesubstanz gekennzeichnet sind, bevorzugt. Im Zuge fortschreitender Gebäudesanierung werden diese Habitate jedoch immer seltener." Das Ordnungsamt Dortmund erwähnt Öffentlichkeitsarbeit, bei der der Bevölkerung bewußt gemacht werden soll, „daß der hohe Taubenbestand und die damit verbundenen Belästigungen und Schäden langfristig nur über eine konsequente Einhaltung des Taubenfütterungsverbotes und eine Verringerung der Nistplätze eingedämmt werden können." Bedenklich erscheint eine Auskunft aus der Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales: „Negativ wirken sich vor allem ungeklärte Zuständigkeiten von Behörden und die nicht vorhandene Bereitschaft betroffener privater Interessengruppen, auf die Ursachen gerichtete Eigeninitiativen zu entwickeln, aus." Das Ordnungsamt Hamburg-Mitte vertritt folgende Auffassung: „Die Höhe der Taubenpopulation ist grundsätzlich abhängig vom Nahrungs- und Nistplatzangebot. Insofern sind langfristig nur bauliche Maßnahmen und das Verhindern der Fütterung der Tiere erfolgversprechend. Für beides besteht jedoch (in Hamburg) keine rechtliche Handhabe, um entsprechendes Handeln bzw. Verhalten zu erzwingen. Letztlich bleibt nur der Appell an die Vernunft der Stadtbewohner, Nistplatzmöglichkeiten durch bauliche Vorsorge zu verhindern und die Fütterung der Tauben zu unterlassen." Eine solche rechtliche Handhabe hat sich die Stadt Graz bereits 1971 geschaffen. Da sie bisher einmalig sein dürfte und als sachlich vorbildlich bezeichnet werden kann, sollen die wesentlichen Passagen im Wortlaut folgen: „Ortspolizeiliche Gesundheitsschutzverordnung der Stadt Graz vom 22.04.1971. (...) § 1

1) Unbeschadet bestehender Gesetze und Verordnungen des Bundes und des Landes sowie bestehender ortspolizeilicher Anordnungen sind Handlungen und Unterlassungen, die geeignet sind, die Umwelt untragbar zu belästigen, insbesondere eine Gefahr für das Leben oder die Gesundheit von Menschen durch hygienische Mißstände herbeizuführen, verboten.
2) Wenn die Voraussetzungen des Abs. 1 zutreffen, sind insbesondere die mangelnde Reinhaltung von Grundstücken und den darauf befindlichen Baulichkeiten und ähnlichen Objekten von Schmutz, Unrat und Ungeziefer verboten.
3) Das Füttern von verwilderten Haustauben in der schneefreien Zeit auf öffentlichen Straßen, Wegen, Plätzen, Anlagen und dergleichen ist verboten.
4) Die Eigentümer (Pächter, Nutznießer) von verbauten Grundstücken sind verpflichtet, auf ihre Kosten alle jene Vorkehrungen zu treffen, die geeignet sind, das Nisten von Tauben zu verhindern; insbesondere sind Einflugöffnungen in Dachböden, leerstehende Räume und dergleichen durch Drahtmaschengitter oder auf andere zweckmäßige Art zu verschließen; vorhandene Nester und Eier sind zu entfernen.
5) Den zur Überwachung eingesetzten Organen der Stadt oder den hierzu von ihr bevollmächtigten Personen ist der Zutritt zu den Gebäuden, insbesondere zu den erwähnten Gebäudeteilen, jederzeit zu gestatten."

In ähnlichem Sinne, doch viel allgemeiner, teilte uns das Bauordnungsamt Leipzig 1992 mit: „Grundsätzlich sind die Eigentümer verpflichtet, ihre Gebäude so zu errichten, zu nutzen und instandzuhalten, daß die öffentliche Sicherheit und Ordnung, insbesondere das Leben und die Gesundheit, nicht ge-

fährdet wird." Wie aber läßt sich das im Falle der Straßentauben kontrollieren und praktisch umsetzen? Welche Umstände hindern im übrigen daran, dem Grazer Beispiel zu folgen? Wäre es außerdem nicht denkbar, daß die Grundeigentümer-Verbände das auch privatwirtschaftlich begründbare Interesse an nachhaltiger Nistplatzdezimierung durch freiwillige Selbstkontrolle bei Gebäuderenovierungen in Angriff nehmen? Sogar der eine oder andere Stadtgebietsverein könnte sich im Zuge von Altstadtsanierungen um eine Brutplatzverminderung kümmern und damit die städtische Lebensqualität verbessern. Wenn Kösters, Kaleta, Monreal u. Siegmann [107] dazu aufrufen, daß Architekten und Bewilligungsbehörden bei der Neubauplanung Gesichtspunkte des Vogelschutzes berücksichtigen sollten, dann gilt dies unseres Erachtens ebenso für das Vermeiden von Taubenansiedlungsmöglichkeiten, insbesondere an Wohnhäusern, Heimen, Hotelbauten und Krankenhäusern [vgl. dazu 86, 101, 108, 109]. Das schließt die wünschenswerte Ansiedlung anderer gebäudeabhängiger Tiere keinesfalls aus.

Beispielsweise lassen sich Fledermausquartiere oder Nisthilfen für Mauersegler und Hausrotschwanz durch Fluglochgestaltung und einfache Sperrvorrichtungen durchaus gegen Straßentauben abschirmen [110–113]. Schließlich könnte man sich vorstellen, daß die Kommune in Fällen fahrlässiger Duldung von Taubennestern eine „Taubensteuer" erhebt beziehungsweise bis zur Beseitigung des die Öffentlichkeit gefährdenden Gebäudemangels vom Verursacher ein Bußgeld einzieht. Unbenommen von alledem, wenn auch im Sinne möglichst lückenloser Maßnahmen noch nicht ausreichend, lassen sich Eigentümer, welche auf ihrem Grundstück Ansiedlungen herrenloser Haustauben dulden, zivilrechtlich in die Pflicht nehmen (BGB §§ 823, 906, 958,960, 1004). Störungen und Gefährdungen durch dort lebende Tauben brauchen die Nachbarn nicht hinzunehmen (Urteil AG Hamburg-Altona 314 C 202/1969; sowie OLG Düsseldorf OLGZ 80,16 [114]).

In diesem Sinne plädieren Hoerschelmann, Dimigen u. Kähler [115] dafür, daß die Verursacher mit ihrem Brutplatz- (und Nahrungs-)Angebot zur Abhilfe veranlaßt werden. Dies sei durch entsprechende Bauauflagen (und durch mehr Sorgfalt in den Betrieben der Nahrungsmittelindustrie sowie in den Vertriebsanlagen) durchaus möglich. Diesbezügliche Überlegungen entheben die Stadtverwaltungen allerdings nicht ihrer eigenen Pflichten. Taubenabwehr- und Vergrämungsmaßnahmen an Gebäuden, die die Neu- oder Wiederbesiedlung verhindern sollen, haben nur Verdrängungscharakter. Aus ökologischer Sicht tragen sie nichts zur direkten Bestandsverminderung bei, da sie die so vertriebenen Tauben nur zum Ausweichen zwingen und das Problem lediglich verlagern [116]. Dennoch sind sie im Einzelfall sinnvoll und daher zu einem nicht unwesentlichen Tätigkeitsfeld auch des Schädlingsbekämpfers geworden. Erst kürzlich hat Haag-Wackernagel [117] handelsübliche Abwehrsysteme (mechanische Methoden, Elektrosysteme, Kontaktrepellents, Ultraschall) eingehend geprüft und bewertet [vgl. dazu 83, 85, 101, 116, 118–125].

Vergrämungselemente wie Spikes und Spanndrähte, die das Landen und Absitzen verhindern und die Tauben von Gebäuden fernhalten sollen, wurden nur von 19% der befragten Stadtverwaltungen erwähnt. So teilt das Ordnungsamt Ulm mit: „Das Taubenfütterungsverbot trägt nicht dazu bei, Belästigungen durch Tauben zu beseitigen. Aus diesem Grund sind die Stadt wie auch viele private Eigentümer dazu übergegangen, an ihren Gebäuden sogenannte Taubenabwehrvorrichtungen anzubringen, die verhindern, daß Tauben eine Anflug- und Aufenthaltsmöglichkeit finden bzw. Nistplätze anlegen." Weil solche Formen des Gebäudeschutzes einzig der freien Entscheidung anheimgestellt sind, liegen den Stadtverwaltungen darüber keine vollständigen statistischen Angaben vor. Gleichwohl dürften Abwehrmaßnahmen und Taubenvergrämungen in keiner Stadt fehlen.

Danksagung. Für die bereitwillig erteilten Auskünfte sei den beteiligten Mitarbeitern von Ordnungs-, Gesundheits-, Umwelt- und Veterinärämtern, Polizeistellen, Referaten, Büros und Departments herzlich gedankt. Besonderer Dank für Manuskriptdurchsicht, kritische Hinweise und Literaturbereitstellung gilt den Herren Dr. A.Briese, Landesbeauftragter für den Tierschutz des Landes Niedersachsen in Hannover; Dipl.Biol. W.Gleinich, Dresden; PD Dr. D.Haag-Wackernagel, Universität Basel; Priv.-Doz. Dr.habil. St.Scheurer, Fachbereich Schädlingskunde für Senatsverwaltung Gesundheit und Soziales in Berlin; Prof.Dr. U.Sedlag, Eberswalde sowie meiner treuen Mitstreiterin Dipl.Biol. Antje Vater. Nicht in allen Punkten stimmen einige der Genannten mit den Ansichten des Verfassers überein. Rechtliche Erörterungen beziehen sich ausschließlich auf die Situation in der Bundesrepublik Deutschland. Die zitierte Fachliteratur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern will lediglich Orientierungshilfe für die vertiefende Auseinandersetzung mit der Materie sein (weitere Hinweise dazu siehe [3, 4]).

Literatur

erhältlich beim Verlag

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 922–926 © Springer-Verlag 1999

H. Stöver
Institut für Politikwissenschaften, Oldenburg

10th International conference on the reduction of drug related harm

21.–25. März 1999 in Genf

Als die 1. Konferenz über die Verringerung drogenbedingter Schäden 1990 in Liverpool stattfand, war viel von einer Aufbruchstimmung unter den Teilnehmern zu spüren. Das Konzept „harm reduction" wurde erstmals in einem großen Forum mit Teilnehmern aus der ganzen Welt diskutiert. Die Entwicklung sich grundsätzlich verändernder Drogenhilfe unter dem Eindruck von HIV/AIDS unter Drogenkonsumenten war in vielen Ländern zu beobachten und wurde nun weltweit vernetzt. Innovative Ansätze der Drogenhilfe wurden vorgestellt. Methadonbehandlung, Heroinabgabe in Liverpool, needle exchange-Programme, Konsumräume in der Schweiz, weitere Ansätze zur sozialen und gesundheitlichen Stabilisierung für Drogenkonsumenten, für die das Ziel der Abstinenz noch in weiter Ferne lag oder für die ein Leben ohne (diese) Drogen schlicht gar kein Ziel darstellte. Trotz des Titels wurden auch drogenpolitikbedingte Probleme angesprochen. Die volkswirtschaftlichen, sozialen und persönlich-gesundheitlichen Kosten und Schäden der Prohibition wurden intensiv diskutiert. Fürwahr eine Pionierleistung! Die Teilnehmerliste (immerhin fast 700) von damals umfaßte hauptsächlich Wissenschaftler, Praktiker, aber auch Drogenkonsumenten aus der westlichen Welt (Westeuropa, USA, Australien) – der Eiserne Vorhang zwischen Ost und West war noch nicht wirklich verschwunden und die sogenannten „Entwicklungsländer" waren noch nicht vertreten.

Bereits die 2. Konferenz ein Jahr später in Barcelona war eine Enttäuschung. Sicher kann es eine Aufbruchstimmung nur einmal geben – sie kann auch nicht reanimiert werden. Vielleicht bezog sich die Enttäuschung auch auf den Verlust des Charakters einer drogenpolitischen Bewegung und auf die schnelle Institutionalisierung der Konferenz: das hieß vor allem traditionelle Organisation von Sessions mit vier bis sechs Vorträgen à 15 bis 20 Minuten und dann die eher rhetorische Frage des chairs „Any questions to the speaker?" Es gab wenige wirkliche Diskussionen – und auch die Workshops waren oftmals mit vielen Sprechern überbesetzt, so daß auch hier die Auseinandersetzung unter den Teilnehmern zu kurz kam. Bei dieser Konferenzorganisation kann man den Eindruck bekommen, als seien nur die Vortragenden kompetent und die Zuhörer nicht. Das Zauberwort „interaktiv" war zwar noch nicht erfunden, aber die Notwendigkeit des ernstgemeinten Einbezugs der Teilnehmer war schon damals klar. Und das bedeutet mehr als nur 2 bis 5 Minuten (z.T. sogar für alle Vorträge) Fragemöglichkeit für das Publikum. Die Enttäuschung bezog sich vielleicht auch darauf, daß sich bereits hier vieles wiederholte. Wir hatten harm reduction als Teil einer gesamten Umorientierung der Drogenhilfe unter dem Titel „Akzeptierende Drogenarbeit" mit Vernetzung zur Gesundheitsförderung verstanden, während hier oftmals Reduktionen auf Spritzentausch, Methadon etc. vorgenommen wurden.

Nachdem die Konferenz in der Folgezeit um den Erdball wanderte (mit Ausnahme Asiens und der früheren UdSSR) fand sie nun zum zehnten Mal, und diesmal in Genf statt. Ein Anlaß zur Zwischenbilanz – auch für die Veranstalter:

- What has happened to harm reduction betweeen Liverpool and Geneva?
- Is it better accepted?
- Is it being implemented and if so, has it worked where it was implemented?
- Do we know what we mean when we talk about harm reduction?
- Is it just for the rich countries?
- Is it just for illicit drugs?

Zwar wurde versucht, Antworten auf diese Fragen zu finden (dazu weiter unten), es hat auch eine thematische Erweiterung stattgefunden, aber die Form, in der diese Konferenz organisiert wird, ist eher abschreckend steif-traditionell geblieben. Zu fragen ist, ob nicht andere Organisationsformen für globale Frage-

Heino Stöver
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Institut für Politikwissenschaften, Sucht und Drogenforschung, Postfach 2503, D-26111 Oldenburg

stellungen mit kompetenten Teilnehmern aus der ganzen Welt nötig sind, als diese konfrontative Präsentationsform von Inhalten: also mehr Workshops, die didaktisch-methodisch so vorbereitet sind, daß eine wirkliche Auseinandersetzung (trotz der Sprachbarrieren) stattfinden kann. Beispielsweise böte sich an, fachliche Grundsätze als Empfehlungen oder Leitlinien ggf. sogar über mehrere Tage zu erarbeiten. Diese Produktorientierung könnte auch wieder ein Stück Identität mit der Thematik und der Konferenz vermitteln. Die Vertreter der sog. Entwicklungsländer haben sicherlich Interesse an einer basalen Form der Einführung und Organisation von harm-reduction-Maßnahmen, während die Vertreter der westlichen Welt Interesse an Differenzierungen des ohnehin weit entwickelten Drogenhilfesystems haben: Vielfalt medikamentöser Behandlungen (z.B. mit Buprenorphin), Schadensminimierung auch in schwierigen Settings (Spritzenabgabe im Strafvollzug) und bei anderen Substanzen (Tabak, Partydrogen und Alkohol), Kostenberechnungen der Prohibition und der adäquaten Drogenhilfe/Krankenbehandlung (Kosten-Nutzen der Infektionsprophylaxe und der HIV/AIDS-Behandlungs- und Krankheitskosten).

Ergebnisse

Die nachfolgenden Zusammenfassungen einiger Vorträge können nichts weiter als eine kleine und subjektive Auswahl dessen sein, was an (Parallel)Veranstaltungen besucht werden konnte.

„Harm reduction" in Osteuropa (Referenten: Oparina, Kobyshcha et al.)

Die HIV-Prävalenz in Westeuropa hat nicht die ursprünglich befürchteten Ausmaße angenommen, Inzidenzraten sind entweder stabil oder fallen. Anders ist die Situation in Osteuropa: hier ist in den letzten Jahren ein enormes Anwachsen der Infektionsraten zu verzeichnen. Betroffen sind überwiegend intravenös applizierende Drogenkonsumenten, deren Anteil an den Infizierten etwa 70% ausmacht und die überwiegend zwischen 15 und 25 Jahren alt sind: in CEE/NIS (Central and Eastern Europe/Newly Independent States) verdoppelt sich die Zahl der HIV-Infektionen derzeit jährlich (nach UNAIDS ca. 270 000 Ende 1998). Hilfsprogramme von UNAIDS, WHO, „Ärzte ohne Grenzen" und „Ärzte der Welt" oder auch von privaten Stiftungen (Soros Foundation/The Lindesmith Center in New York) konzentrieren sich mit ihren Unterstützungen vor allem darauf, diese Entwicklung zu begrenzen. Harm reduction ist hier das zentrale und in Ermangelung großer Budgets für abstinenzorientierte Behandlungen unbestrittene Werkzeug. Mehrere Sprecher haben sich mit ökonomischen, sozial-gesundheitlichen, politischen und moralischen Folgen dieser Entwicklung befaßt. Es gibt erstaunlich pragmatische Ansätze zur Schadensminimierung (Spritzenabgabe in St. Petersburg; safer-use-Trainings) in osteuropäischen Ländern (Burrows). Projektberichte verweisen auch hier auf die Einbeziehung aktiver Konsumenten zur Schadensminimierung.

Oparina berichtet vom Projekt „Friends helping friends" in Yaroslavl (Rußland), in dem die Rekrutierung von 500 Usern mit positiven Verhaltensänderungen in Bezug auf Risikoverhalten einhergeht.

Kobyshcha erklärt die UNAIDS-Strategien, in CEE/NIS schadensbegrenzende Drogenhilfe zu fördern. Kernpunkte der Arbeit sind die Mobilisierung lokaler und nationaler Ressourcen, internationale Kooperation, politische Überzeugungsarbeit, Anstöße zu Rechtsreformen, Anregungen zu Kooperationen zwischen Regierungs- und Nicht-Regierungsorganisationen und die Nutzung der Massenmedien zur Erzeugung einer positiven Stimmung in Bezug auf Infektionsprophylaxe unter Drogengebrauchern.

Länder der Dritten Welt (Referenten: Samson, Mesa, Rossi)

Unverändert skandalös sind die Zustände in unterentwickelten und Drogen produzierenden Ländern. Samson weist auf die unbegrenzte Verfügbarkeit von Drogen und, daraus resultierend, auf „Injektionsepidemien" beispielsweise in Indien hin und beklagt die Untätigkeit supranationaler Agenturen, während gleichzeitig der Internationale Drogenkontrollrat (International Narcotic Control Board) falsche und absurde Versprechungen bezüglich der Lösung des Drogenproblems innerhalb der nächsten zehn Jahre gibt.

Mesa und Rossi schildern in zwei Vorträgen die südamerikanische Situation, wo die nationalen Militärs zur Bekämpfung der Drogenproduktion mit hunderten Millionen US-$ unterstützt werden, die Drogenproduktion jedoch eher zu- als abnimmt und unter den gegebenen Bedingungen soziale, ökologische sowie politische und rechtliche Folgekosten erzeugt werden, die die betroffenen Länder noch lange zu tragen haben werden. So leidet unter der Illegalität der Produktion die Ausbildung der Bauern, die entsprechend sorglos mit Chemikalien umgehen und weite Gebiete verseuchen. Umweltschäden entstehen auch durch die chemische Zerstörung von Plantagen durch das Militär, durch die nicht nur Kokafelder vernichtet, sondern auch legale Felder, Wälder, Wasser und Boden in Mitleidenschaft gezogen werden. Zu den politischen Folgen gehört die unverhältnismäßige Stärkung des Militärs und, dementsprechend, die Schwächung der Politik, die unter starkem US-amerikanischen Einfluß steht. Die Gewährung von Handelserleichterungen als Gegenleistung für „Erfolge" in der Bekämpfung des Drogenanbaus liefert hierfür ein sehr deutliches Beispiel. Gedankenspiele über die Aufstellung eines multinationalen militärischen Verbandes zur Drogenbekämpfung unter Führung der USA zeigen, wie weit die Preisgabe nationaler Souveränität südamerikanischer Staaten bereits gediehen ist.

Verheerende rechtlich-soziale Folgen zeitigt besonders der Drogenhandel. Er wurde zum „big business" und paßt sich in seiner Funktionsweise den Umweltbedingungen an. Da die Produktion und der Handel mit Drogen einerseits illegal sind und polizeilich-militärisch bekämpft werden, versucht sich das Business seinerseits mit Waffengewalt zu schützen. Dies erzeugt zusätzlich zum

Drogen- auch einen Waffenhandel, wobei sich beide Märkte in jüngster Zeit verquicken. Einen weiteren Schutz des Drogenhandels bildet die chronische, weit verbreitete Korruption sowie die Legitimation des Handels durch die Schaffung von Arbeitsplätzen für weite, vom legalen Arbeitsmarkt ausgeschlossene Bevölkerungsteile. Nach dem Urteil von Mesa und Rossi führt der bislang verfolgte Weg zwangsläufig in eine fortschreitende Illegalisierung und Militarisierung südamerikanischer Gesellschaften.

HIV-Prävalenzraten im Strafvollzug (Referenten: Rotily, Stöver)

Hohe HIV-Prävalenzraten finden wir heute vor allem im Strafvollzug. Rotily berichtet von einer großangelegten europäischen HIV-Prävalenzstudie im Strafvollzug (n=3229 in 25 Gefängnissen in acht EU-Ländern), ein Drittel war Drogenkonsumenten, 7% davon berichteten, im Gefängnis mit dem i.v. Konsum begonnen zu haben, 45% der Drogenkonsumenten hatten jemals im Gefängnis injiziert. Die Seroprävalenz unter Drogenkonsumenten betrug 13%. Erste Ansätze, einen Transfer von schadensminimierenden Ansätzen in den Strafvollzug zu organisieren, wurden vorgestellt (Stöver). Nach wie vor müssen wir davon ausgehen, daß es eine „Public Health" gibt und eine „Prison Health", die weitgehend intransparent ist, in der Angleichung an medizinische Standards außerhalb des Gefängnisses – trotz des gesetzlichen Auftrags – zurückgeblieben ist (bspw. Verfügbarkeit und Anwendung von „Postexpositionsprophylaxe", Spritzenvergabe, einheitliche und berechenbare Substitutionsbehandlung) und die über weite Strecken ins Belieben der jeweiligen Anstaltsärzte, ihrer Ethik, Ausbildung und Ermessensspielräume gestellt ist.

Verbreitung von Hepatitis B und C unter Drogenkonsumenten

Mehr und mehr wird deutlich: HIV/AIDS war in den 80er Jahren der Motor für die Veränderung der Drogenhilfe und der drogenpolitischen Interventionen. Heute und im nächsten Jahrzehnt ist die Ausbreitung von Hepatitis B und C unter Drogenkonsumenten das zentrale Thema. Es wurden in mehreren europäischen Ländern Prävalenzstudien vorgestellt, die eine 50 bis 100%ige Verbreitung der Hepatitiden bei i.v. Drogenkonsumenten berichten. Offenbar sind die HIV-präventiven Botschaften weitgehend verstanden und zu einem erheblichen Teil in den Konsumalltag integriert worden. Gleichwohl bleiben für einen Teil von Drogenkonsumenten bestimmte Lebensbedingungen (bspw. Haft) und -situationen (Entzugserscheinungen, Unzugänglichkeit von sterilem Spritzbesteck) hoch risikobelastet und transmissionsrelevant. Darüber hinaus sind die gesamten konsumvorbereitenden und -begleitenden Risiken nach wie vor noch zuwenig bewußt und in die Alltagspraxis eingeflossen: Drug sharing, Hygienelücken beim Aufkochen trotz der vermeintlichen Sicherheit der Verwendung steriler Spritzen bilden nach wie vor die Ursachen vor allem der HBV/HCV-Übertragungen. Genau hier wird die soziale und gesundheitliche Dimension des Infektionsproblems deutlich. Nicht mehr nur eine relativ leicht zu befolgende Verhaltensänderung („Für jeden Druck 'ne neue Pumpe") ist zu erreichen, sondern weitergehende Bedingungen des Konsumvorgangs, die zudem subkulturell eingebunden sind oder zwangsweise erfolgen („Man kann sich nur zu zweit ein Päckchen kaufen") müssen verändert werden. Hier werden Verelendungsprozesse von Drogenkonsumenten als Hemmnisse deutlich, die ähnlich anderen Infektionskrankheiten in der Geschichte auf die Lebensbedingungen der Hauptrisikogruppen verweisen. Hier sind soziale und rechtliche Veränderungen nötig.

Public Health im Widerspruch zu Public Order? (Referenten: van Mastrigt, Trautmann, Haemmig)

In mehreren Sitzungen wurden der Widerspruch von öffentlichem Gesundheitsdienst (Public Health) und öffentlicher Ordnung (Public Order) thematisiert (z.B. van Mastrigt): letztlich sind Dialoge an Runden Tischen (wie wir sie in vielen deutschen Städten haben), Kooperationen, Transparenzen bis zu einem gewissen Grad zwischen Drogenhilfe, betroffener Wohnbevölkerung, kommunalen ordnungspolitischen Interessen und polizeilicher Strafverfolgung anzustreben. Kuebler beschreibt die Entwicklung dieser Lernprozesse im Städtevergleich. Dabei wird deutlich, daß in Deutschland (Frankfurt/Main) und der deutschsprachigen Schweiz im Vergleich zu anderen Städten (Amsterdam, Glasgow) eine historisch begründete Abgrenzungspolitik zwischen Sozialarbeit und Polizei existiert, die in anderen europäischen Städten in dieser Form nicht festgestellt wurde. Letztlich zeigen sich jedoch in vielen Beispielen die Widersprüche von Strafverfolgung und Drogenhilfe bzw. Infektionsprophylaxe: die Polizei unterstützt einerseits gesundheitsfördernde Maßnahmen (bspw. Spritzenabgabe nach Polizeiarrest, Duldung der Gesundheitsräume bzw. des Zugangs dazu wie in Hannover), schafft aber gleichzeitig gesundheitsgefährdende Dynamiken (Vertreibungspolitiken, Razzien, Platzverweise), durch die gerade der Zugang zur Drogenhilfe abgeschnitten wird. Umgekehrt werden Sozialarbeiter immer stärker mit ordnungspolitischen Aufgaben betraut (keine Szene vor ihren Angeboten, Einhaltung der Hausregeln insbesondere in offenen Angeboten, Schaffung der Akzeptanz im Wohnumfeld), während sie eigentlich gesundheitsförderliche Angebote schaffen (sollen).

In einem EU-Projekt, das von Trautmann vorgestellt wurde, sollen beide Bereiche zusammengebracht werden: Strafrechtspflege (Polizei, Strafvollzug, Gerichte, Bewährungshilfe) und harm reduction-Philosophie: Bestandsaufnahme von Schadensminimierung im System der Strafrechtspflege und Ausarbeitung anhand eines europäischen Handbuches für den Strafvollzug („Best prison practice on drugs and infectious diseases"). Harm reduction ist nicht mehr ausschließlich auf die Vermeidung (irreversibler) Schäden bei Drogengebrauchern bezogen, sondern Schäden der Wohnbevölkerung durch tatsächliche oder antizipierte Gefährdungen (herumliegende Spritzen, offener Konsum, Prostitution) werden mehr und mehr im Umfeld von Szenen oder Drogenhilfeangeboten the-

matisiert – z.T. organisieren sich die betroffenen Bürger in bürgerwehrähnlichen Zusammenschlüssen. Festzuhalten bleibt: Akzeptierende Drogenarbeit muß sich die Akzeptanz in den Stadtvierteln durch geschickte Öffentlichkeits- und Gemeinwesenarbeit erarbeiten. Gerade Drogenhilfeansätze, die nicht vordringlich oder ausschließlich „moralisch korrekte" abstinenzorientierte Hilfen anbieten, sondern realistische und pragmatische Überlebenshilfen, stehen im Geruch suchtverlängernd und szeneanziehend zu wirken.

Ob allerdings das Konzept der harm reduction tatsächlich Public Health und Public Order ohne Bruch und zu beiderseitigem Nutzen vereinen kann, blieb nicht unumstritten. Haemmig verglich die Grundhaltungen zu Beginn der Bewegung mit gegenwärtigen Überzeugungen und kam zu kritischen Resultaten. Dominierten früher systemkritische Überlegungen, so wird heute eher der Systemerhalt (zumindest der Drogenhilfe) gefordert; war früher die Haltung klar antiprohibitiv, so darf heute widerspruchslos über den Nutzen zumindest einer Teilprohibition philosophiert werden; die Akzeptanz von Drogengebrauchern ist einem pädagogischen Ansatz gegenüber Drogengebrauchern gewichen; und die Gedanken kreisen heute weniger als früher um den Drogengebraucher, sondern mehr um die Institutionen im Umfeld des Drogengebrauchs. Eher enthusiastisch dagegen Mesquita, der das Entstehen einer harm-reduction-Bewegung in Brasilien darstellt. Nach der Etablierung des ersten brasilianischen Spritzentauschprojektes in der Stadt Santos wurde der Spritzentausch im Bundesstaat São Paulo legalisiert und in der Folge ein gut funktionierendes lateinamerikanisches harm-reduction-Netzwerk aufgebaut. Sehr gefördert wurde diese Entwicklung durch die neunte harm-reduction-Konferenz, die im letzten Jahr in São Paulo stattfand.

Detailstudie zu geschlechtsspezifischem Risikoverhalten (Referent: Aalto)

Interessant sind immer wieder Detailstudien, die über einzelne Aspekte von riskantem Verhalten berichten und Lösungsmöglichkeiten aufzeigen. So berichtet Aalto von geschlechtsspezifischer Risikoverteilung bei i.v. drogenkonsumierenden Paaren. Frauen ließen sich überwiegend von ihren Partner den „Druck" machen und gaben damit Kontrollmöglichkeiten „aus der Hand" – geschlechtsspezifische Risiken in der Partnerschaft werden in der täglichen Drogenhilfearbeit wenig berücksichtigt.

Workshop zur Mohnstroh-Lösung (Referenten: Burrows, Grund, Heimer)

Burrows und Grund leiteten einen Workshop, in dem sehr detailliert die Herstellung der in Osteuropa weitverbreiteten Mohnstroh-Lösung („chorny", „kompot") erläutert und auf Video gezeigt wurde. Heimer präsentierte hier auch die Ergebnisse seiner biomedizinischen Forschungen, denenzufolge HIV in dieser Lösung nicht überleben kann. Dieses Ergebnis ist von größter Bedeutung für die Debatte über Spritzentausch in Osteuropa, da die mögliche Verbreitung von HIV über den Verkauf gebrauchsfertigen chornys immer wieder als „Totschlagargument" gegen Spritzentausch insgesamt verwandt wurde (in dem Sinne, daß sterile Spritzen nichts nützten, wenn die Lösung selbst infektiös sei – ein solches Argument hat in populistisch geführten Debatten den „Vorteil", unmittelbar einsichtig zu sein, auch wenn es falsch ist. Spritzbesteck wird geteilt aufgrund von Spritzenmangel, so daß sich Infektionen „von Arm zu Arm" verbreiten, und zwar unabhängig von einer möglichen Infektiösität des chorny selbst. Und weiterhin kommt das chorny nicht zwangsläufig vor dem Gebrauch mit Blut in Berührung, da dies nur von einem kleinen Teil der Produzenten am Ende des Herstellungsprozesses hinzugefügt wird).

Die Schweizer Heroinverschreibung (Referent: Blattler)

Blattler berichtet über einen interessanten Aspekt der Schweizer Heroinverschreibung, den Rückgang des zusätzlich konsumierten Kokains im Behandlungsverlauf. 84% aller Aufgenommenen gebrauchten Kokain bei Behandlungsbeginn, aber nur noch 48% nach 18 Monaten. Besonders beeindruckend ist der Rückgang des regelmäßigen Gebrauchs (täglich bzw. nahezu täglich) von 30 auf 6% und der Anstieg der Nichtkonsumenten von 16 auf 52%. Aus der statistischen Auswertung des Programmes ergibt sich ein klarer Zusammenhang zwischen sozialem und gesundheitlichem Risikoverhalten (Kontakt zur Drogenszene, illegaler Heroingebrauch, illegales Einkommen und Prostitution) und Kokainkonsum. Ob der Rückgang des Kokainkonsums mit der Heroinverschreibung selbst oder mit der Intensität der psychosozialen Betreuung zusammenhängt, ist unklar. Die Programmteilnehmer selbst wurden dazu nicht befragt, aber dies könnte man ja nachholen. – Insgesamt spielte die schweizerische Heroinvergabe keine besonders prominente Rolle auf der harm-reduction-Konferenz, was allerdings nicht weiter verwunderlich ist. Zehn Tage zuvor fand ein ausführliches internationales Symposium zu diesem Thema in Bern statt.

Vorstellung der NAOMI (North American Opiate Medications Initiative) (Referent: Kuo)

Der Vortragende berichtet über die Planungen der NAOMI (North American Opiate Medications Initiative), die im September 1998 begründet wurde. Ihr Ziel ist es, einen wissenschaftlichen Versuch mit 550 Personen durchzuführen, von denen 250 injizierbares Heroin erhalten, weitere 250 mit oral verabreichtem Methadon und 50 mit injizierbarem Hydromorphin substituiert werden. Angesichts der rigiden Haltung im Mutterland des war on drugs (wo nach wie vor maximal 15% der Opiatabhängigen einen Methadonplatz erhalten können) kann man den Kollegen dort wohl nur Glück beim Erreichen dieses Ziels wünschen.

Französische Spritzentauschprogramme (Referentin: Stambul)

Stambul erregte den Unmut einer Reihe von französischen Kollegen mit ihrem Hinweis darauf, daß „Subu" (Subutex, Buprenorphin in Tablettenform) im franzö-

sichen Straßenhandel leicht erhältlich sei und injiziert werde. Ihr Vorwurf, viele Ärzte seien auf die Verschreibung von Buprenorphin schlecht vorbereitet und würden unzureichend geschult, wurde mit erbosten Zwischenrufen quittiert. Diese waren allerdings schlecht geeignet, ihre Beschreibung der Beobachtungen einiger französischer Spritzentauschprogramme zu widerlegen.

Varia

In mehreren Vorträgen wurde auf die Bedeutung von „peer driven intervention" (Coxhead, Broadhead) hingewiesen, d.h. die Kompetenz von Betroffenen sollte stärker in die Arbeit mit schwer erreichbaren Drogenabhängigen einbezogen werden. Dies könnte besonders wichtig für die Hepatitis-Prophylaxe werden, kann aber auch bei drogenabhängigen Prostituierten eingesetzt werden (Kouzmenkowa).

In mehreren Vorträgen wurde auf die Einbeziehung der Apotheker in die Infektionsprophylaxe hingewiesen: in Frankreich werden in Apotheken die FLASH-Boxen verkauft. Der Apotheker erhält für jede verkaufte Packung eine Subvention. Diese Boxen sind auch seit September 1998 in Deutschland zugelassen. Zu fragen wäre, ob man auf kommunaler Ebene nicht offensiver mit dieser – die Abgabe in Kontaktläden ergänzenden – Strategie verfahren sollte. Zu prüfen wäre, ob man mit diesem Angebot eine andere Klientel als im professionellen Hilfesystem erreicht.

Fazit

Die Philosophie und die Praxis von „harm reduction" ist weltweit ein zentraler Ansatz der Hilfe für Menschen mit Drogenpoblemen geworden – das wurde in den vielen Vorträgen von Experten aus aller Welt deutlich. Die Konferenz ist ein großes Treffen für viele international im Drogenhilfesektor arbeitende Experten. Sie bietet die Möglichkeit einer inhaltlichen Verständigung, eines fachlichen und persönlichen Austausches und damit die Möglichkeit der Initiierung von Kooperationen und Vernetzungen.

Erratum

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz (1999) 42, 511–539

In den nachfolgenden Beiträgen sind leider einige Fehler abgedruckt worden:

Stoffmonographie PCB – Referenzwerte für Blut

Es muß auf Seite 215, rechte Spalte in der Klammer heißen: z.B. PCB-77, in der darunterliegenden Tabelle 2 gehören unter der Überschrift Leber die Begriffe „Nerz und Kaninchen" zum Gewicht und nicht zum Porphyrinspiegel. Auf Seite 520, rechte Spalte, unter der Überschrift „Umweltmedizinische Relevanz" fehlen die Referenzwerte für PCB-28, -52 und -101.

Stoffmonographie Quecksilber – Referenz-und Human-Biomonitoring-Werte (HBM)

In der Tabelle 1 auf Seite 525 sind die charakteristischen Symptome nicht – wie angekündigt – unterschrichen. Es müssen die Symptome Schlaflosigkeit und Zurückgezogenheit unterstrichen werden. Auf Seite 526 in der Tabelle 2 sind die Werte für anorganisches und organisches Quecksilber falsch. Die Zahl 7 ist jeweils gegen ein Kreuz auszutauschen.

Referenzwerte für HCB, ß-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch

In der Tabelle 2, Seite 538 muß es unter der mittleren Überschrift „Plasma" heißen: bezogen auf Fettbasis [mg/kg Fett].

Autor und Redaktion bitten die Fehler zu entschuldigen.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 927–942 © Springer-Verlag 1999

Tagungsberichte

Bekämpfung bakterieller Infektionen – eine ständige Aufgabe des gesundheitlichen Verbraucherschutzes

Respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Schweine

Am 11. und 12. Mai 1999 fand das 16. Jenaer Symposium im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Fachbereich 4 „Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen" in Jena statt. Im Mittelpunkt der Tagung standen die Themenkomplexe „Respiratorische Erkrankungen und Zoonosen der Schweine".

In 20 Vorträgen wurden Ergebnisse präsentiert, die von den über 90 Fachvertretern aus Deutschland, den Niederlanden, aus Österreich, der Schweiz und den USA diskutiert wurden.

Im Mittelpunkt des Symposiums standen die Infektionskrankheiten der Schweine mit Zoonosecharakter und deren Vorkommen in der Europäischen Union: Campylobakteriosen, Mykobakteriosen, Salmonellosen, die Infektionen mit Brucellen, Listerien, Yersinien, Echinokokken, Toxoplasmen sowie Trichinellen. Weitere für das Schwein aus tierärztlicher Sicht bedeutsame Infektionserreger waren Aktinobazillen und Chlamydien.

Zum sicheren und effektiven Nachweis dieser bakteriellen Erreger wurden Erfahrungen ausgetauscht und über die Entwicklung und Anwendung moderner diagnostischer Verfahren berichtet. Als eine wichtige Grundlage zur richtigen Einschätzung der Bedeutung dieser Erreger für den Verbraucherschutz wurden Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen diskutiert. Neben bakteriellen Erregern fanden ebenso neuere virale Infektionserreger des Schweines wie Circo- und Rotaviren Beachtung.

Auch auf Gefahren, die von Infektionserregern im Zusammenhang mit der Xenotransplantation ausgehen können, wurde hingewiesen.

Auf dem Gebiet der Pathogenese von Infektionskrankheiten waren Erreger-Wirt-Interaktionen, der Einfluß von Mykotoxinen auf die Abwehr des Schweines sowie die Auswirkung von Mischinfektionen von vorrangigem Interesse.

Intensiv wurden Fragen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten diskutiert. Im Vordergrund standen dabei effektive Verfahren zur Gestaltung der Tierhaltung, um Atemwegserkrankungen bei Ferkeln und älteren Schweinen im Sinne einer Prophylaxe zu vermeiden bzw. zu minimieren. In diesem Zusammenhang wurde auch die Anwendung von Impfstoffen erörtert.

Weitere Informationen sind in den nachfolgenden Zusammenfassungen aller Vorträge zu finden.

Dr. P. Otto

♦ Erreger-Wirt-Interaktionen bei der *Actinobacillus-pleuropneumoniae*-Infektion des Schweines

Klinische Erkrankung als Folge der Auseinandersetzung eines Wirtes mit einem pathogenen Erreger tritt weitaus weniger häufig auf als eine subklinische Infektion, bei der der Wirt den Erreger erfolgreich unterdrücken, aber nicht eliminieren kann. Die Folge ist eine Erregerpersistenz, die das Aufflackern einer akuten Erkrankung nicht ausschließt. Eine abgestufte bzw. regulierbare Virulenz dient dem Erreger zum Erreichen eines Latenzstadiums und damit der Verbreitung. Fast alle bekannten bakteriellen Virulenzfaktoren sind – abhängig von verschiedenen wirtseigenen Umweltsignalen – streng reguliert, denn ihre Expression bedeutet einen hohen Energieaufwand für die Zelle [1, 2].

Actinobacillus pleuropneumoniae (APP), der für das Schwein obligat pathogene und streng wirtsspezifische Erreger der porzinen Pleuropneumonie, persistiert trotz sich ausbildender humoraler Immunität, wodurch latent infizierte Tiere zur Hauptansteckungsquelle für APP-freie Bestände werden. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist bisher nur unvollständig aufgeklärt. Als wichtigste Virulenzfaktoren dieses gramnegativen Bakteriums gelten die Kapsel, Lipopolysac-

charide als Teil der äußeren Membran, drei porenformende RTX-Toxine (RTX= **R**epeats in **T**ox**i**n) mit hämolytischer und/oder zytotoxischer Aktivität und verschiedene äußere Membranproteine. Zu letzteren gehören ein großes (TfbB) und ein kleines (TfbA) Transferrin-bindendes Protein, deren Expression durch den im Wirtstierorganismus vorliegenden oder im Kulturmedium provozierten Eisenmangel induziert wird [3, 4]. Das TfbA-Protein erschien für die folgenden Untersuchungen geeignet, da es in vivo exprimiert wird, nicht konstitutiv gebildet wird, eine entscheidende Funktion für das Überleben des Erregers im Wirt besitzt und eine Immunantwort auslöst, die zwar vor klinischen Symptomen schützt, aber die Persistenz des Erregers nicht verhindert.

In drei Infektionsversuchen wurden sowohl eine intensive Beobachtung und Beprobung der Wirtstiere, als auch eine Untersuchung des TfbA-Expressionsverhaltens des Erregers unternommen. Die 24 Versuchstiere waren etwa neun Wochen alt, lungengesund und stammten aus APP-freien Beständen. Zwei Tage nach der Einstallung und nach der Erstuntersuchung wurden die Tiere mit unterschiedlich hohen Dosen (10^4–10^9 CFU) eines APP-Serotyp 7-Stammes intrabronchial infiziert. Klinische Untersuchungen erfolgten täglich. Dreimal im Abstand von einer Woche wurden bronchoalveoläre Lavagen und Blutentnahmen durchgeführt. Am 21. Tag nach der Infektion wurde die Mehrzahl der überlebenden Versuchstiere getötet und pathologisch-anatomisch untersucht.

Die beobachteten klinischen Symptome entsprachen perakuten bis chronischen Krankheitsbildern der klassischen APP-Infektion. Mechanismen der unspezifischen Abwehr, wie Körpertemperaturerhöhung und die Aktivierung von Entzündungszellen, setzten wenige Stunden nach der Infektion parallel zur exponentiellen Wachstumsphase von APP im Wirtsorganismus ein und hielten bis zu sechs Tagen an. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigten die Tiere remittierendes Fieber und spontanes Husten, was auf eine weiter andauernde Auseinandersetzung mit dem Erreger hindeutete. Durch die infektionsbedingte Verschlechterung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses zeigte sich eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung im Blut gegenüber den vor der Infektion ermittelten Werten. Die Untersuchung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) diente einerseits einer Milieustudie der Lunge und andererseits zur Detektion und Reisolierung des Erregers intra vitam. Nach der Infektion stieg der Gehalt an neutrophilen Granulozyten in der BALF signifikant an. In einer Versuchsgruppe fielen die neutrophilen Granulozyten im Blut durch die Abwanderung ins Lungengewebe nach einem ersten Anstieg in der zweiten Woche stark ab. Da ein Hauptproblem bei der Vergleichbarkeit einzelner BALF das Spülflüssigkeitsvolumen ist, wurde zur Standardisierung der Verdünnungsfaktor des Bronchialschleims bzw. der ELF (epithelial lining fluid) über die Harnstoffkonzentrationen in Blut und BALF berechnet [5]. Der Verdünnungsfaktor war am siebten Tag nach der Infektion signifikant erniedrigt, d.h. daß durch eine vermehrte entzündungsbedingte Sekretproduktion der Anteil des Bronchialschleims an der BALF erhöht war. Der signifikante Anstieg des Enzyms Lactathydrogenase als zellulärer Membranmarker korrelierte deutlich mit dem Gehalt der neutrophilen Granulozyten. Die durch aktivierte Typ-II-Pneumozyten und Alveolarmakrophagen freigesetzte alkalische Phosphatase war ebenfalls nach der Infektion signifikant erhöht. Die vergleichende kulturell-mikrobiologische Untersuchung am 21. Tag p. inf. ergab eine höhere Nachweisrate von APP in der BALF und im Tonsillengewebe als in der Lunge. Das durch die Lungengewebsvorschädigung vermehrte Auftreten von Sekundärerregern nach der Infektion erschwert den kulturellen Nachweis von APP. Mit der KBR wurden alle Tiere zwischen dem 14. und dem 21. Tag p. inf. als positiv erkannt, mit dem ELISA auf der Basis des RTX-II-Toxins gelang dies bereits ab dem siebten Tag bei 70% der Tiere. Im Western-Blot zeigten bereits am siebten Tag die Seren aller Tiere eine starke Reaktion mit dem rekombinanten RTX-II-Toxin. Gegen das TfbA wiesen 75% der Tiere bereits am siebten Tag und alle Tiere dann ab dem 14. Tag p. inf. einen Antikörperspiegel auf. Ebenso konnte ab dem 14. Tag p. inf. eine schwächere Immunantwort gegen ein äußeres Membranprotein, dessen Funktion bisher nicht bekannt ist, nachgewiesen werden.

Zur Detektion des Erregers wurden aus der BALF Zytospotpräparate für Doppelimmun-Fluoreszenzfärbungen angefertigt. Während ganze APP-Bakterienzellen grün fluoreszierten, wurde mit einem rot markierten monoklonalen Antikörper die Identifizierung von TfbA-exprimierenden Bakterienzellen vorgenommen. Zehn bis 39 Stunden nach der Infektion wiesen 93% der APP eine TfbA-Expression auf. Diese fiel im Verlauf der Infektion auf 22% am 21. Tag p. inf. ab. Nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Proteine in den BALF-Proben und anschließendem Western-Blot wurde mittels eines hochempfindlichen Chemolumineszenz-Kits TfbA-Proteinbanden detektiert. Andererseits wurden die BALF-Proben mittels eines DNA-Dot-Blots und anschließender Hybridisierung mit einer hochsensitiven ^{32}P-markierten TfbA-Gensonde auf TfbA-Gene untersucht. Aus den Ergebnissen des DNA-Nachweises wurde anhand eines Standards der totale APP-Gehalt in den einzelnen Proben bestimmt, während anhand des Proteinnachweises im Western-Blot nur der Gehalt an phänotypisch TfbA-positiven APP ermittelt wurde. Auch hier wurde eine sinkende TfbA-Expression mit zunehmender Infektionsdauer festgestellt. Wachstumsversuche, bei denen APP-Kulturen in vitro mit dem zellfreien Lavageüberstand der einzelnen Proben inkubiert wurden, ergaben in der zweidimensionalen Gelelektrophorese ebenfalls eine Abnahme der TfbA-Expression nach Inkubation mit Lavageflüssigkeit von späteren Infektionszeitpunkten.

Ergebnisse

Aus den Beobachtungen zogen wir folgende Schlüsse:

- Die Abnahme der Expression eines bakteriellen Eisen-regulierten Proteins In vivo tritt gleichzeitig mit dem Einsetzen der humoralen Immunantwort auf.

- Bakterienkulturen mit BALF von verschiedenen Infektionsstadien können als In-vitro-Modell genutzt werden.
- Außer einem Eisenmangel kann ein zweiter Faktor die TfbA-Expression beeinflussen, und dieser Faktor liegt in der BALF vor.

Literatur

1. Mahan MJ, Slauch JM, Mekalanos JJ (1996) **Environmental regulation of virulence gene expression in Escherichia coli and Salmonella, and Shigella**. In: Neidhardt FC (Hrsg) *Escherichia coli* and *Salmonella*. Cellular and molecular biology. ASM Press: 2803–2815
2. Mekalanos JJ (1992) **Environmental Signals Controlling Expression of Virulence Determinants in Bacteria.** J Bacteriol 174: 1–7
3. Gerlach GF, Anderson C, Potter AA, Klashinsky S, Willson J (1992) **Cloning and expression of a transferrin-binding protein from Actinobacillus pleuropneumoniae.** Infect Immun 60: 892–898
4. Wilke M (1996) **Klonierung und Charakterisierung eines 100 kDa Transferrin bindenden Proteins von Actinobacillus pleuropneumoniae.** Hannover: Tierärztl. Hochsch., Diss.
5. Ganter M (1996) **Pneumologische Untersuchungen beim Schaf unter besonderer Berücksichtigung der bronchoalveolären Lavage.** Hannover: Tierärztl. Hochsch., Habil.-Schrift

I. Hennig-Pauka
Tierärztliche Hochschule, Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin, Bischofsholer Damm 15, D-30173 Hannover

♦ Zur Seropraevalenz von Actinobacillus pleuropneumoniae (APP) in Schweinezuchtbetrieben

Actinobacillus pleuropneumoniae (früher *Haemophilus pleuropneumoniae)*, der Erreger der wirtschaftlich sehr bedeutenden Pleuropneumonie beim Schwein, verursacht auch in der Schweiz in Mastbetrieben Millionenschäden, da sie oft nicht in reiner Form, sondern mit der EP vergesellschaftet vorkommt. Aufgrund der Wachstumsabhängigkeit vom V-Faktor (NAD) ordnet man die Stämme dieses Bakteriums dem Biovar 1 (NAD-abhängig, virulent) oder dem Biovar 2 (NAD-unabhängig, weniger virulent) zu. Bis heute sind 12 Serotypen bekannt. Aufgrund der diversen Oberflächenantigene gibt es Serotypengruppen. So sind die Serotypengruppen 1/9/11, 3/6/8 und 4/7 mit Kreuzreaktionen bekannt, während die Serotypen 2, 5a/5b, 10 und 12 serologisch keine Reaktionen untereinander zeigen. Neuere Untersuchungen zeigen auch, dass aufgrund der verschiedenen RTX-Toxine (Apxl-III=*Actinobacillus pleuropneumoniae*-Toxine*)* die Stämme, die alle drei Apx-Toxine mitführen (1, 5a/5b, 9 und 11) als sehr virulent gelten, während die übrigen als moderat (2, 4, 6, 8) oder kaum virulent (3, 10, 12) eingestuft werden. Der Nachweis von *Actinobacillus pleuropneumoniae* wird mit verschiedenen Methoden durchgeführt. Neben dem direkten Nachweis der Bakterien resp. deren Antigene in den Lungen oder in Nasentupferproben mittels Kultivierung wendet man auch verschiedene serologische Verfahren an.

Die Verbreitung der Serotypen wurde weltweit bisher unterschiedlich intensiv untersucht. In Europa kennt man die epidemischen Typen 2, 3, 5 und 9. In den USA und in Kanada wurden vor allem die Serotypen 1 und 5 gefunden. In der Schweiz wurde bisher vorwiegend der Serotyp 2 als Erreger der Pleuropneumonie beim Schwein isoliert und bei pathologisch typischen APP-Veränderungen konnte bisher auch immer der Serotyp 2 nachgewiesen werden. Nur sporadisch hat man die Serotypen 3, 4, 7, 9 und 12 gefunden, meist als Zufallsbefund in irgendeinem Organ, gelegentlich bei Sepsisfällen, in Abszessen oder in Abortmaterial. Es wird jedenfalls heute bei der serologischen Diagnostik von *Actinobacillus pleuropneumoniae* routinemäßig nur der Serotyp 2 untersucht. Auch beim Schweizerischen Schweinegesundheitsdienst, der gemäß Reglement „gefährliche Serotypen" von APP bekämpft, befaßt man sich hauptsächlich mit dem Serotyp 2. Man darf deshalb annehmen, daß es sich bei den übrigen bisher in der Schweiz isolierten Serotypen um wenig pathogene Stämme handelt.

In einer Studie wurde mit Hilfe von 3398 Kolostrum- und 1468 Serumproben aus 261 schweizerischen Zuchtbetrieben mit dem ELISA die Seroprävelenz der verschiedenen Serotypen von *Actinobacillus pleuropneumoniae* untersucht. Die serologische Untersuchung wurde mit den Antigenen der Serotypen 2, 3, 5, 7, 9, 10 und 12 durchgeführt. Wegen der bekannten Kreuzreaktionen ist es schwierig, die serologischen Reaktionen mit der Verbreitung verschiedener Serotypen zu verbinden. Dennoch scheint es wahrscheinlich, daß aufgrund des bisherigen Erregernachweises in der Schweiz und der Situation im Ausland die Serotypen 1, 4, 5, 6, 8, 9 und 11 in unserem Lande nur selten oder gar nicht vorkommen. 4% der Betriebe reagierten positiv auf den Serotyp 2. Unklar ist die Bedeutung von Serotyp 10. Hohe Seroprävelenz beobachteten wir bei den Serotypengruppen 3/6/8 (19%), 4/7 (24%) und 12 (26%). In SPF-Herden konnten bei den Serotypengruppen 3/6/8, 4/7, 9 und 12 auch erhöhte Antikörpertiter nachgewiesen werden, jedoch deutlich seltener als in schwedisch sanierten Beständen oder konventionellen Betrieben. Aufgrund dieser Studie kann man sagen, daß der ELISA sich zur Herdendiagnose und -überwachung von APP eignet. Am besten untersucht man Kolostrum und/oder Serum von trächtigen Säuen.

Die SPF-Sanierung scham sicher APP-freie Herden, Reinfektionen mit den mehr oder weniger pathogenen Serotypen, durch Tierverkehr oder aerogen verursacht, scheinen jedoch nicht selten zu sein. Die APP in schweinedichten Regionen zu tilgen, ist ein schwieriges Unterfangen. Eine erfolgreiche Bekämpfung oder besser eine Tilgung der APP ist aber nach wie vor erstrebenswert. Eine Tilgung der APP kann bis heute medikamentös nicht erreicht werden. Das schwedische oder Waldmann-Sanierungsverfahren vermag die APP-Infektion hingegen im Gegensatz zur EP nicht zu tilgen (Erfahrungen des schweizerischen Schweinegesundheitsdienstes). Teilerfolge zur Tilgung der APP mit Sulfonamid-Trimethoprim–Medikation oder mit Penethamat und/oder Tamulin sind beschrieben worden. Bei diesen Sanierungsprogrammen hat es sich allerdings nicht um klinisch manifeste Infektionen mit APP gehandelt. In den meisten Fällen kam es aber nach medikamentösen APP-Tilgungsver-

suchen schon nach kurzer Zeit zu akuten Neuausbrüchen.

Als einzige Alternative zum Medizinalfuttereinsatz im Kampf gegen die APP ist eine effiziente Schutzimpfung anzusehen. Die kommerziell erhältlichen Vakzinen konnten bis jetzt aber nicht vollständig befriedigen. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, daß verschiedene Faktoren wie Kapselantigene, Lipopolysaccharide, äußere Membranproteine, Hämolysine und Cytolysine für die Virulenz des Erregers zuständig sind. Mit der Entwicklung von Impfstoffen auf dieser Basis hofft man, nicht nur eine humorale, wie durch die meisten kommerziell erhältlichen Vakzinen erzielt, sondern vor allem eine lokale Immunität gegen die diversen Erreger zu erreichen. Die Evaluation von APP-Vakzinen, bestehend aus ultraschallexponierten Zellen mit oder ohne Hämolysinzusatz im Lösungsmittel, zeigte sowohl allein oder kombiniert eine hohe Effektivität gegen homologe Exposition und eine deutliche Überlegenheit gegenüber den kommerziellen Vakzinen. Mit Aerosol-Vakzinen geimpfte Tiere entwickeln einen guten klinischen Schutz. Auch deutlich weniger Lungenveränderungen werden gegenüber den Kontrollen registriert. Sowohl eine lokale, wie auch generelle Immunantwort ist erkennbar. Ein Aerosolvakzin ist jedoch kaum praxisreif. Deutliche Fortschritte in der Entwicklung von effizienten Impfstoffen sind erkennbar. Dennoch sind Impfprogramme insgesamt gesehen sehr aufwendig und führen oft nicht zum erhofften Ziel. Somit bleibt vorläufig zur Eindämmung der wirtschaftlichen Verluste in APP-infizierten Mastbetrieben nur ein regelmäßiger, prophylaktischer und therapeutischer Einsatz von Medikamenten übrig, eventuell verbunden mit einem Impfprogramm. Eine Tilgung der APP durch Totalsanierung wäre aber diesen Maßnahmen vorzuziehen, kann aber nur durch eine regionale, flächendeckende Sanierung der Betriebe erreicht werden.

W. Zimmermann, M. Staeger
Universität Bern, Klinik für Nutztiere und Pferde, Abt. für Schweinekrankheiten, Bremgartenstraße 109 a, CH-3012 Bern

♦ Praktische Erfahrungen bei der Bekämpfung von Atemwegserkrankungen in Thüringen unter besonderer Berücksichtigung von APP

Der Tiergesundheitsstatus der Schweinebestände Thüringens verschlechterte sich von ca. 1992 an bis Ende 1996 merklich, was sich in einer Stagnation der Aufzuchtleistungen und noch deutlicher in den zunehmenden Mastschweinverlusten widerspiegelte. Dabei stellten insbesondere Atemwegserkrankungen ein wachsendes Problem dar, obwohl zahlreiche Betriebe noch bzw. wieder Immunprophylaxeprogramme realisierten.

Zeitgleich war ein Anstieg des Antibiotikaeinsatzes in der Schweinemast und ein Rückgang diagnostischer Untersuchungen zu verzeichnen. Aufgrund dessen sollten im Rahmen eines gemeinsam von der Thüringer Tierseuchenkasse und dem Schweinegesundheitsdienst initiierten, 1997 angelaufenen, „Diagnostikprogrammes zur Bekämpfung von Atemwegserkrankungen" betriebsspezifische Ursachenanalysen angeregt und darauf aufbauend effektive Bekämpfungsmaßnahmen durchgeführt werden. Erste Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen sollen im folgenden dargestellt und Erkenntnisse und Effizienz realisierter Bekämpfungsmaßnahmen anhand von Fallbeispielen zur Diskussion gestellt werden.

Durch erste Untersuchungen im Rahmen dieses Programmes (vorwiegend Sektionen verendeter Tiere) konnte zunächst bestätigt werden, daß Atemwegserkrankungen in der Regel von einem Komplex von Erregern verursacht werden (*P. multocida*, *M. hyopneumoniae*, *A. pleuropneumoniae*, PRRSV z.T. Influenzaviren, *H. parasuis*), nicht selten im Zusammenspiel mit Erkrankungen anderer Organsysteme (Dysenterie, Kolienterotoxämie, Glässersche Krankheit) oder Parasitenbefall. *Actinobacillus pleuropneumoniae*-Erkrankungen (APP) hatten hierhierbei in Nordthüringen Priorität und führten nicht selten zu akuten Verlusten.

Desweiteren war festzustellen, daß gerade in jüngster Vergangenheit verschiedenste, anderenorts offenbar bewährte und deshalb allgemein empfohlene Immunprophylaxeprogramme allein aufgrund des Erregernachweises pauschal und ohne zu hinterfragen übernommen worden waren, nicht selten mit ungenügendem Erfolg. Für die Auswahl einer effektiven Bekämpfungsstrategie ist jedoch nicht allein der Erregernachweis entscheidend, die Frage muß vielmehr lauten: „Welcher Erreger besitzt im Gesamtkomplex unter welchen Umständen Priorität im Bestand, und welche Wechselbeziehungen bestehen untereinander?"

Auswertungen verschiedenster diagnostischer Untersuchungen von 31 großen Mastbetrieben (>1000 MS) Nordthüringens mit Atemwegsproblemen erbrachten folgendes: In 48,4% der Bestände waren Rhinitis-atrophicans-Symptome klinisch sichtbar. APP-Infektionen konnten in 93,5% der Fälle bakteriologisch oder serologisch nachgewiesen werden, wobei diese für 70% ein mittelgradiges bis hochgradiges klinisches Bestandsproblem darstellten. Bezüglich *M. hyopneumoniae* kann davon ausgegangen werden, daß alle Betriebe infiziert sind und entsprechende Klinik zeigen. Jedoch nur in zwei Betrieben besaßen mykoplasmenbedingte Pneumonien am Erkrankungsgeschehen Priorität. In beiden Betrieben wird seit ca. acht Monaten mit bestem Erfolg dagegen geimpft (geschlossene Betriebe). Bezüglich des Vorkommens von Influenzainfektionen liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Alle in jüngster Zeit untersuchten Bestände waren unabhängig vom klinischen Bild serologisch positiv. Die praktische Bedeutung von Influenza im Gesamtgeschehen muß weiter abgeklärt werden. Bezüglich PRRS sind 100% der ausgewerteten Betriebe infiziert, wobei der Durchseuchungsgrad und Erregerdruck innerhalb der Herden zumeist sehr hoch ist. Eine PRRS-Immunprophylaxe gegen Atemwegserkrankungen wird derzeit in keinem dieser Betriebe durchgeführt, da im Gegensatz zu zahlreichen Veröffentlichungen bisher kein ökonomisch relevanter Erfolg zu verzeichnen war. PRRS-Infektionen müssen aber als wichtiger prädisponierender Faktor in der Gesamtbekämpfungsstrategie der Atemwegserkrankungen berücksichtigt werden, es zeigt sich jedoch zunehmend, daß sie bei entsprechendem Manage-

ment und Gestaltung der Umweltfaktoren gut beherrschbar sind.

Daß letztere Faktoren auch für APP-Infektionen von entscheidender Bedeutung sind, wurde im Laufe unserer Untersuchungen deutlich. Anhand von drei verschiedenen Fallbeispielen, die jeweils stellvertretend für Thüringer Mastbetriebe mit APP-Problemen stehen, werden Ergebnisse der Diagnostik sowie darauf aufbauende betriebsspezifische Bekämpfungsmaßnahmen wie sie in der Praxis in den letzten zwei bis drei Jahren durchgeführt wurden, retrospektiv dargestellt.

Die Effizienz der Bekämpfungsmaßnahmen wird anhand der Tierverluste sowie der Häufigkeit von Atemwegserkrankungen (Klinik, Lungenveränderungen am Schlachtkörper) kritisch hinterfragt und zur Diskussion gestellt. Es soll deutlich gemacht werden, daß erstens im Gesamtkomplex der Atemwegserreger bei den derzeit verfügbaren Impfstoffen Prioritäten für den jeweiligen Bestand gesetzt werden müssen und zweitens durchaus unterschiedliche jedoch nur komplexe Maßnahmen auch zu einem positiven Ergebnis führen. Gemeinsamer Grundgedanke der verschiedenen Maßnahmen muß die Herstellung eines Gleichgewichts der Erreger-Wirt-Umweltbeziehung durch Faktorenoptimierung – Erregerdrucksenkung und Immunitätssteigerung – sein.

Die Effizienz der Maßnahmen wird dabei wesentlich vom Gesamtmanagement und dem Gesundheitsstatus der eingestallten Läufer bestimmt. Abschließend wird zur Diskusion gestellt:

1. Wie sollte eine effiziente praxisrelevante Diagnostik zur Überwachung des Gesundheitsstatus erfolgen?
2. Inwieweit besteht die Notwendigkeit und Möglichkeit des Einsatzes von Kombinationsimpfstoffen gegen Atemwegserkrankungen?

S. Eger
Tiergesundheitsdienst Thüringen e.V.,
Geranienweg 7, D-99947 Bad Langensalza

♦ Die Bedeutung von Influenzavirus A, *M. hyopneumoniae* und *P. multocida* für das Vorkommen klinisch manifester Atemwegserkrankungen bei Mastschweinen

Mit dem Begriff „Porcine Respiratory Disease Complex" (PRDC) wird in der neueren amerikanischen Literatur das gehäufte Vorkommen respiratorischer Erkrankungen um die 18. bis 20. Lebenswoche beschrieben und mit erheblichen Leistungseinbußen sowie einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. Als Ursache dieses Krankheitskomplexes werden Mischinfektionen mit verschiedenen bakteriellen (*M. hyopneumoniae*, *P. multocida*, *A. pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*) sowie viralen Erregern (Influenzavirus A, PRRS-Virus, PRC-Virus) diskutiert[1, 2], ohne daß bekannt ist, warum es gerade zu diesem Zeitpunkt zu der Häufung respiratorischer Erkrankungen kommt.

Das gehäufte Vorkommen klinisch manifester respiratorischer Erkrankungen um die 18. bis 20. Lebenswoche ist in der Literatur beschrieben [3, 4] und ließ sich auch anhand eigener Verlaufsuntersuchungen in niedersächsischen Mastbeständen eindeutig und wiederholt nachweisen. Korrelationen ergaben sich dabei vorrangig mit den Serokonversionen gegen *M. hyopneumoniae*, die wiederum gehäuft mit Serokonversionen gegen *P. multocida* einhergingen. Im Zusammenhang mit diesen Infektionen konnten zudem Leistungseinbußen, das gehäufte Vorkommen von Lungenveränderungen und ein vermehrter Aufwand für therapeutische Maßnahmen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse korrelieren eng mit den Befunden experimenteller Doppelinfektionen mit *M. hyopneumoniae* und *P. multocida* [5, 6].

Die in der amerikanischen Literatur diskutierte Beteiligung des Influenzavirus A am „Porcine Respiratory Disease Complex" [1, 2] ließ sich anhand der eigenen Untersuchungen nur teilweise bestätigen. Eine gegenseitige Beeinflussung der Infektionen mit *M. hyopneumoniae* und Influenzavirus A war nachweisbar, insgesamt ließ das Ausbreitungsmuster der Influenza aber nicht auf eine generelle Beteiligung am „Porcine Respiratory Disease Complex" schließen. Die Einschleppung des Influenzavirus A war ausschließlich im Zusammenhang mit einer entsprechenden Exposition, in der vorliegenden Untersuchung dem Zukauf von Tieren, nachzuweisen. In Übereinstimmung mit der nur kurzzeitigen Virusausscheidung [7] folgte der Einschleppung des Erregers eine schnelle, aber nur kurzdauernde Erregerverbreitung innerhalb der Herde. Da der Zeitpunkt des Influenzaausbruchs damit ausschließlich vom Zeitpunkt der Exposition abhängig war, kann eine obligatorische Beteiligung des Influenzavirus A am „Porcine Respiratory Disease Complex" ausgeschlossen werden. Eine gelegentliche Einflußnahme wird dagegen möglich sein, wenn die Erregerexposition zufällig während der 18. bis 20. Lebenswoche erfolgt.

Literatur

1. Dee SA (1997) **Porcine respiratory disease complex: The „18 week wall".** In: 28th Ann. Meeting American Assoc. Quebec City: Swine Pract., Proc.: 465–466
2. Thacker E, et al. (1998) **Mycoplasma and PRRSV interactions: Their possible role in PRDC.** In: 29th Ann. Meeting American Assoc. Des Moines: Swine Pract., Proc.: 351–356
3. Jones JET (1969) **The incidence and nature of diseases causing death in pigs aged 2–7 months in a commercial herd.** Brit Vet J 125: 492–503
4. Willeberg P, et al. (1978) **A retrospective study of respiratory disease in a cohort of bacon pigs. 1. Clinico-epidemiological analyses.** Nord Veterinaermed 30: 513–525
5. Ciprian A, et al. (1988) **M. hyopneumoniae increases the susceptibility of pigs to experimental P. multocida peumonia.** Can J Vet Res 52: 434–438
6. Amass SF, et al. (1994) **Interaction of Mycoplasma hyopneumoniae and Pasteurella multocida infections in swine.** J Am Vet Med Assoc 204: 102–107
7. Webster RG, et al. (1992) **Evolution and ecology of influenza A viruses.** Microbiol Rev 56: 152–179

E. große Beilage
Tierärztliche Hochschule, Außenstelle
für Epidemiologie, Buescheler Str. 9,
D-49456 Bakum

♦ Wirksamkeit der PRRS-Impfung gegen Atemwegserkrankungen beim Schwein

Untersuchungsgegenstand und Methodik

Nach der Zulassung des PRRS-Impfstoffes Ingelvac PRRS MLV ab April 1996 in Deutschland für Mastschweine sind in meinem Praxisbereich nach entsprechender Diagnose und Indikationsfeststellung eine große Anzahl Betriebe vakziniert worden. Anhand von zwei Betrieben, ein Ferkelerzeuger sowie ein Mastbetrieb, die neben der PRRS-Problematik auch insbesondere mit Enzootischer Pneumonie und APP belastet waren, soll die gesundheitliche Entwicklung der Schweine nach Beginn der PRRS-Impfung über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren aufgezeigt werden. Dabei kamen je nach Betriebsstruktur die Entwicklung der Tierverluste, des Medikamentenverbrauches, der täglichen Zunahmen sowie insbesondere die der pathologisch-anatomischen Lungenveränderungen hinsichtlich EP und APP (Lungen-Schlachtcheck) zur Auswertung.

Ergebnisse

Betrieb I (6000 Mastplätze, PRRS–Impfung im Herkunftsbetrieb am 21. Lebenstag):

Vor der Impfung waren den jahreszeitlichen Schwankungen folgend zwischen 4,5 und 13% Verendungen zu verzeichnen. Nach Impfbeginn sanken die Verendungen auf 2,3 bis 3,7% im jahreszeitlichen Vergleich ab. Im gleichen Zeitraum stiegen die täglichen Zunahmen um 60 bis 130 g (Vergleich der Quartale 1995/96/97). Repräsentative Stichproben bezüglich pathologisch-anatomischer Lungenbefunde wiesen vor Impfbeginn bei 53,4% der Lungen EP- und 28,9% APP-Schäden auf. Ein Jahr nach der Impfung waren nur noch 8 bis 9% EP-Schäden nachweisbar. Dieser Status blieb bis zwei Jahre nach der Impfung bei diesem Wert. Gleichzeitig ging auch der Befallsgrad der einzelnen Lungen mit EP deutlich zurück. Während vor der Impfung die Lungen bis zu 30% und mehr verändert waren, waren danach nur Veränderungen bis 10% zu verzeichnen. APP-Schäden konnten nicht in diesem Umfange zurückgedrängt werden. Sie reduzierten sich mit 15% etwa auf die Hälfte.

Betrieb II (Ferkelerzeuger, 1300 Säue, Haltung der Absetzer bei Impfbeginn bis zum 140. Lebenstag, Einsatz stallspezifischer APP-Vakzine ab Dezember 1995, PRRS-Impfung der Ferkel am 21. Lebenstag ab April 1996):

Nach Beginn der PRRS-Impfung wurden die Verendungen bei den Absetzern von den saisonalen Schwankungen nur noch gering beeinflußt (1,8 bis 2,7%). Demgegenüber hatten sie vorher 2,5 bis 7,8% betragen. Der Medikamentenverbrauch an atemwegswirksamen Arzneimitteln reduzierte sich unmittelbar nach Beginn der PRRS-Impfung auf 14% und pegelte sich langfristig auf 10 bis 26% des Ausgangswertes ein. Nach Installation einer eigenen Mastabteilung (Beginn 1997) konnten die Tiere auch hinsichtlich der pathologisch-anatomischen EP- und APP-Veränderungen untersucht werden. Repräsentative Stichproben ergaben in zeitlichen Abständen folgende Ergebnisse (Anzahl durch EP veränderter Lungen in %): Mai 1997 18,6%, November 1997 14,2%, April 1998 9,4%, Oktober 1998 4,7%. Auch hier ging gleichzeitig der Befallsgrad der einzelnen Lungen deutlich zurück (weniger als 10%). Der Anteil der Lungen mit APP-Veränderungen schwankte ohne zeitlichen Bezug zwischen 5 und 20%.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse zeigen, daß in Mastbeständen mit infektiöser Mehrfachbelastung (PRRS, Enzootische Pneumonie, APP) nach PRRS-Impfung der Mastferkel am 21. Lebenstag die klinischen Erscheinungen von Atemwegserkrankungen nebst ihren Auswirkungen auf die Leistungen der Bestände deutlich zurückgedrängt werden können. Dabei nimmt die Stabilisierung der Bestände in der Zeitachse zu. Die PRRS-Vakzination ist zwar spezifisch gegen PRRS-Infektionen gerichtet, hat aber offensichtlich auch einen partiellen positiven Einfluß auf andere infektiöse Atemwegserkrankungen. Im Hinblick auf APP-Infektionen wird das klinische Bild gemildert, allerdings ist nicht mit einer nachhaltigen Zurückdrängung der pathologischen Veränderungen zu rechnen. Besonders deutlich ist allerdings, daß nach längerem Einsatz von Ingelvac PRRS MLV die durch EP hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Lunge nur noch in geringem Umfang nachweisbar sind.

H. Grunert
An der Brücke 11, D-23996 Bad Kleinen

♦ Multisite-Produktion – eine Verfahrensgestaltung zur Bekämpfung respiratorischer Erkrankungen

Infektiöse Faktorenkrankheiten, insbesondere die Atemwegserkrankungen *Enzootische Pneumonie* und *Rhinitis atrophicans*, sind in den Schweinebeständen weit verbreitet und verursachen Leistungsminderungen, die mit ca. 3 bis 5 kg geringeren Mastendmassen bei den erkrankten Tieren kalkuliert werden müssen. Darüber hinaus mindern sie den Gesundheitswert, denn diese Erkrankungen manifestieren sich noch am Schlachtkörper. Bei dem angeschlagenen Ansehen des Produktes „Fleisch" ist deshalb eine Verbesserung des Gesundheitsstatus zur Sicherung der Marktfähigkeit unbedingt erforderlich. Zur Gewährleistung einer hohen Tiergesundheit hat insbesondere in den USA das Frühabsetzen der Saugferkel mit isolierter Aufzucht und Mast seuchenhygienisch getrennt vom Sauenbestand als sogenannte Multisite-Produktion zunehmende Verbreitung gefunden. In drei Pilotversuchen, unterstützt mit Mitteln des Sächsischen Staatsministeriums für Umwelt und Landwirtschaft, konnten erste Erfahrungen zu den Potenzen dieses Verfahrens gesammelt werden.

Versuch 1

Mit der Zielstellung, einen SPF-Status bei den Erregern der Atemwegserkrankungen zu erreichen, wurden die Versuchsferkel mit zehn Lebenstagen abge-

Tabelle 1
Schlachtkörperbefunde und ausgewählte Leistungsdaten

	Absetzalter				Einstallung Mast	
	10 Tage		20 Tage		75 Tage	
	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
			Schlachtkörperbefunde			
n	131	60	60	62	59	111
Lunge o.b.B.	93,9%	43,3%	98,3%	29,7%	100%	58,6%
Pleuritis	–	6,7%	–	14,5%	1,7%	–
Pericarditis	3,1%	1,7%	–	3,2%	3,4%	0,9%
Hep. paras.	43,5%	–	–	16,1%	–	32,4%
			Leistungen			
n	158	60	60	62	59	111
Schlachtalter	177	203	180	206	172	195
Mastendmasse	120,3 kg	118,8 kg	116,3 kg	114,1 kg	120,5 kg	120,0 kg
LTZ	675 g	580 g	646 g	554 g	693 g	609 g
MTZ	851 g		808 g	644 g	934 g	757 g
FA	2,67		2,78			
MFA %			**53,3**	**55,1**	**50,4**	**53,9**

setzt und in einen vom Zuchtbestand völlig isolierten, gründlich gereinigten und desinfizierten Auszucht- und Maststall verbracht und dort bis zum Mastende gehalten.

Versuch 2

Entsprechend der Schweinehaltungsverordnung dürfen in Deutschland Saugferkel erst nach 21 Tagen Säugezeit abgesetzt werden. Es wurde deshalb der Versuch, motiviert durch die guten Ergebnisse des Versuches 1, unter vergleichbaren Bedingungen mit Absetzferkeln nach 21 Säugetagen wiederholt.

Versuch 3

In einem weiteren Versuch wurden Mastläufer nach der Flat-deck-Haltung ab einem Alter von 75 Lebenstagen isoliert bis zum Mastende gehalten.

Als Kontrollen dienten immer die Wurfgeschwister, die in den Herkunftsbetrieben entsprechend den betriebsspezifischen Gegebenheiten gehalten wurden.

Die Ergebnisse dieser drei Versuche sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Unabhängig vom Absetzalter und auch bei der isolierten Mast der Tiere ab 75. Lebenstag wurde ein vorzüglicher Gesundheitszustand, dokumentiert durch die minimalen pathologisch-anatomischen Veränderungen, sowie hervorragende Leistungen durch die isolierte Aufzucht erreicht. Die ca. 100 g höheren Lebenstagszunahmen der isoliert aufgezogenen Schweine entsprechen bei 180 Lebenstagen bis zur Schlachtung einer höheren Mastendmasse von ca. 18 kg gegenüber den in der konventionellen Aufzucht und Mast gehaltenen Tieren. Im Ergebnis umfassender begleitender mikrobiologischer Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Erreger der infektiösen Atemwegserkrankungen in keinem der drei Versuche, auch nicht bei den zehn Tage alten Absetzferkeln, eliminiert werden konnten. Das Ribotyping und die Proteintyp-Bestimmung der in den verschiedenen Haltungsstufen aus Nasentupfern und von den Schlachttieren aus Organteilen isolierten Pasteurellen brachten aber Hinweise darauf, daß die Wirksamkeit des Verfahrens offensichtlich darauf beruht, daß sich die Tiere nach dem Absetzen bis zur Schlachtung nur noch mit den Erregern auseinandersetzen müssen, mit denen sie sich schon im Abferkelstall noch unter dem Schutz der maternalen Immunität unvermeidbar infiziert haben.

Die Leistungssteigerungen resultieren daraus, daß die Tiere bei der isolierten Aufzucht einem geringeren Erregerdruck ausgesetzt sind, nicht mit neuen „Hauskeimen" in der Aufzucht und Mast konfrontiert werden und deshalb weniger Energie zur Erhaltung ihrer Gesundheit aufwenden müssen, die für die Realisierung der hohen Ansatzleistungen zur Verfügung steht. Deshalb hat die isolierte Aufzucht die höhere Bedeutung als das Absetzalter. Die Vorzüge des Verfahrens sind demzufolge auch mit einem Absetzalter von 21 Tagen nutzbar. Das Verfahren der Multisite-Produktion ist elastisch und ermöglicht unter Beachtung der Grundprinzipien eine Anwendung auch unter den in Deutschland bestehenden Strukturen in der Schweineerzeugung. Insbesondere die höheren Bestandskonzentrationen in den ostdeutschen Bundesländern sind eine günstige Voraussetzung für die Nutzung dieses Produktionsverfahrens zur Erhöhung und Stabilisierung eines hohen Tiergesundheitsniveaus in der Schweineerzeugung.

K. Hörügel
Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft, Ref. Tierhaltung, D-04886 Köllitsch
D. Schimmel
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Zum Vorkommen von Zoonoseerregern beim Schwein

Lebensmittelhygiene

1. Primäre Kontaminationen: das Fleisch enthält die Zoonoseerreger per se
   -*Trichinella spp., Toxoplasma gondii,* Sarcosporidien
2. Sekundäre Kontaminationen: das Fleisch wird beim Verarbeiten mit den Zoonoseerregern kontaminiert

a) Darm und lymphatische Gewebe des Schweines als Kontaminationsquellen

- *Salm. spp.*, *Campylo. spp.*, *Yers. enterocolitica*

b) „Nicht-porzine" Kontaminationsquellen
- *List. monocyt.*, *Staph. spp.*, *Strep. spp.*, etc.

Toxoplasma gondii

1. Lange war „nur" die seronegative Schwangere im Blickfeld, der stetige Anstieg von immunkompromittierten Menschen in den Wohlstandsgesellschaften macht geplante Intervention sinnvoll.
2. Nach Lammfleisch ist Schweinefleisch (roh oder „medium-rare") die wichtigste Infektionsquelle für den Menschen.
3. Trend zu zertifiziert toxoplasmenfreien Herden und Regionen ist absehbar pre-harvest food safety & monitoring.

Campylobacter spp.

1. Scheint in den Industrieländern den Salmonellen als Enteritiskeim 1 den Rang abzulaufen (Gaullain-Barré-Syndrom?)
2. Beim Schwein vorwiegend *Campylobacter coli*
   90% der humanen Campylobakteriosen sind *C. jejuni* und nur 10% sind *C. coli*
3. Eigene Untersuchungen an Schlachtschweinen aus Minnesota: 50% *C. coli* positiv – Aussagen zur Herdenprävalenz stehen noch aus
   pre-harvest food safety & monitoring

Xenotransplantation

Verwendung von nicht-humanen tierischen Zellen, Geweben oder Organen zur Transplantation

Vorteile des Schweines

Niedrige Kosten, leichte Haltung, Größe und Physiologie, und Transgenik ist möglich.

Nachteile der Xenotransplantation

Immunsuppression ist erforderlich, damit erhalten Zoonoseerrreger eine ganz besondere Bedeutung (Aktivierung von latenten Infektionen, Rekombinationen etc.); Schwein kann sogar latenter carrier von nicht zoonotischen Humanerregern sein.

Porzines Paramyxovirus

Equines Paramyxovirus (Hendra Virus) 1997 in Australien
Porzines Paramyxovirus (Hendra Virus) 1998 in Australien: influenza-ähnliche Symptome und hohe Antikörperspiegel
Japanische Enzephalitis (Flaviviridae) 1998: Menschen in Malaysia in Schweinenähe
Hendra-like Virus Februar 1999: Erkrankungen und Todesfälle in Malaysia, wie J.E., aber nur Männer, die in Schweinebeständen arbeiten, offensichtlich kein Arthropodenvektor

Porzines Zytomegalovirus

Weite Verbreitung beim Schwein, inclusion body rhinitis, kein Nachweis von porzinem ZMV beim Menschen

Aujeszky Virus (Pseudorabies)

Schwein ist natürliches Reservoir, kann humane Zellen infizieren, aber nur ein Bericht über humane Erkrankung (Lancet, 1987)

Porzines Parvovirus

Kontaminant von Transfusionsprodukten
5 von 10 Rezipienten von porzinen Inselzellen entwickelten Antikörper, einer erkrankte

Trichinella spp.

1. Prävalenz in Regionen mit moderner Stallhaltung nahe Null
   Trend zu zertifiziert trichinenfreien Herden und Regionen statt Trichinoskopie ist nicht mehr aufhaltbar
   pre–harvest food safety & monitoring
2. Risiko in Freiland- und Auslaufhaltungen kann mit pre-harvest food safety und monitoring allein nicht beherrscht werden
   selektive Trichinoskopie

Salmonella spp.

Broilerbestände bis zu 90%
Geflügelfleisch bis zu 60%
Schweinebestände bis zu 70%
Schweinefleisch bis zu 5%
Rinderbestände bis zu 30%
Rindfleisch bis zu 1%
pre-harvest food safety & monitoring

Yersinia enterocolitica

1. In Veterinärmedizin über lange Zeit nur als „Störfaktor" der Brucella-Diagnostik von Interesse
2. Das Schwein ist eindeutig das Hauptreservoir für O:3 und O:9, nicht nur im Darm, sondern auch auf Zunge und Tonsillen
3. Wachstum bei Kühlschranktemperatur macht *Y. enterocolitica* außerdem auch zu einem „Küchenkreuzkontaminanten" (Rohfleisch zu Salat → Rohfleisch wird gekocht, Salat wird gekühlt ...)

Influenza A

20 Millionen Tote 1918–1919, Pandemie (Rolle der Sekundärinfektionen unklar)
H1N1: ständig Berichte über humane Erkrankungen
Todesfall in Mayo Clinic (Kimura et al., Mayo Clin. Proc., 1998)
Alle 10 Rezipienten von porzinen Inselzellen entwickelten Antikörper gegen H1N1 (Butler, Nature 391:320, 1998)
H3N2: erst 1999 in USA zum ersten Mal in Schweinebeständen aufgetreten
H5N1 & H9N2: Geflügel – Schweine – Menschen?

Porzines Endogeneous Retrovirus

Infektion von Humanzellen nachgewiesen, aber: kein Nachweis in Rezipienten von Inselzellen und bei Dialyse mit Schweinenieren

Porzines Hepatitis-E-Virus

Erst vor kurzem beim Schwein nachgewiesen, eng verwandt mit humanem Hepatitis E Virus.
Schwein kann mit humanem Hepatitis E Virus infiziert werden.

Porzines Circovirus

Kontaminiert PK-15, Typ 2 beim Schwein
Bedeutung

Herausforderung für die Diagnostik

1. Serologische Überwachung des Herkunftsbestandes
2. Erregernachweis in frisch gewonnenen Donorzellen, -geweben und -organen
3. Erregernachweis in bearbeiteten Donorzellen, -geweben und -organen
4. Erreger- und Antikörpernachweis in Rezipienten

Th. Blaha · T. Molitor
University of Minnesota, College of Veterniary Medicine, 385 Animal Science/Vet. Medicine, 1988 Fitch Avenue, USA-St.Paul, MN 55108

♦ Vorkommen von Zoonosen beim Schwein in der Europäischen Union

In der Zoonosen-Richtlinie (92/117/EWG) wurde ein Meldessystem verankert, das die kontinuierliche Sammlung von Informationen zum Vorkommen von für die menschliche Gesundheit wichtigen Zoonosenerregern beim Tier, Lebensmittel und Mensch gewährleistet. Entscheidungen für notwendige vorbeugende oder intervenierende Maßnahmen können dann auf der Grundlage der erhobenen Daten getroffen werden. Derzeit sind in der Zoonosenrichtlinie die Tuberkulose, verursacht durch *M. bovis*, die Brucellose, Trichinellose, Salmonellose, Tollwut, Campylobacter, Yersinien, Echinokokken, Toxoplasmen und Listerien berücksichtigt. Weitere Zoonosen, wie Leptospirose und Cysticerkose, bei denen das Schwein eine wichtige Rolle in der Infektionskette spielt, werden derzeit nicht gelistet. Während bei den alten Zoonosen Tuberkulose, Brucellose und Tollwut das Schwein als Infektionsquelle eine untergeordnete Bedeutung hat, wurde bei der Trichinellose durch den jüngsten Ausbruch in Deutschland die aktuelle Relevanz der Überwachungsmaßnahmen deutlich. Die geringe Zahl der beim Menschen registrierten Krankheitsfälle spiegelt bei diesen Zoonosen den Erfolg der jahrzehntelangen Bekämpfungsmaßnahmen wieder.

Bei den Zoonosen mit vorwiegend gastrointestinalem Krankheitsbild, wie Salmonellose, Campylobakteriose und Yersiniose muß dagegen das Schwein und die hiervon stammenden Produkte als wichtige Infektionsquelle berücksichtigt werden. Diese drei Zoonosen werden mit durchschnittlich 73, 30 und zwei Fällen pro 100 000 Einwohner der Europäischen Union am häufigsten gemeldet. Gesetzliche Regelungen für Bekämpfungsmaßnahmen beim Schwein existieren derzeit für keine der letztgenannten Zoonosen auf europäischer Ebene. Dagegen haben mehrere Mitgliedsstaaten Bekämpfungsprogramme für Salmonellen bei Schweinen eingerichtet. Für Campylobacter und Yersinia wird weiterhin auf eine Verhinderung der Kontamination bei der Lebensmittelgewinnung und -verarbeitung gebaut. Auch für die parasitär bedingten Zoonosen Toxoplasmose und Echinokokkose existieren derzeit keine Überwachungsprogramme im Lebendtierbereich. Im Humanbereich finden diese Zoonosen regional unterschiedliche Beachtung. Im Rahmen der Neugestaltung der Richtlinie wird derzeit sowohl die Verbesserung und Harmonisierung der Überwachungsaktivitäten für Zoonosenerreger in den Mitgliedsstaaten wie auch die Festlegung weiterer Prioritäten für aktive Bekämpfungsmaßnahmen diskutiert.

A. Käsbohrer
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Gemeinschaftliches Referenzlabor für die Epidemiologie der Zoonosen, Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin

♦ Serologische Untersuchungen zur Salmonelleninfektion in Schweinebeständen

Abgesehen von der an das Schwein adaptierten Serovar *Salmonella choleraesuis* führt das Vorkommen von Salmonellen beim Schwein meist zu keiner Erkrankung und zu keiner Leistungsbeeinträchtigung. Die Bedeutung des Vorkommens der nicht an das Schwein adaptierten Salmonellen beruht in erster Linie auf der von diesen Keimen ausgehenden Gefährdung des Menschen. Vermutlich sind etwa 20% der Salmonellaerkrankungen des Menschen auf kontaminierte vom Schwein stammende Lebensmittel zurückzuführen. Gemessen an dieser Gefahr erscheinen unsere Kenntnisse über das epidemiologische Verhalten dieser Salmonellen in der Schweinepopulation (Eintrag, Prävalenz und Ausbreitung innerhalb der Bestände) unbefriedigend. Durch serologische Untersuchungen versuchten wir, auf indirektem Wege einen Beitrag zum Vorkommen und zur Ausbreitung von Salmonellen in Schweinemast- und Schweinezuchtbeständen zu leisten. Wir verglichen die Verteilung der Salmonellaantikörperkonzentrationen in Seren oder Fleischsaft von Schlachtschweinen verschiedener Mastbestände und von verschiedenen Mastdurchgängen des jeweils gleichen Mastbestandes. Außerdem verfolgten wir die Entwicklung der Antikörperkonzentration in Abhängigkeit vom Alter der Tiere.

Die Antikörperkonzentration in Fleischsäften und in Seren der Schlachttiere weisen signifikante Unterschiede zwischen Tieren verschiedener Mastbestände, aber auch zwischen Tieren verschiedener Mastdurchgänge des gleichen Bestandes auf. Die Beurteilung der generellen Bestandssituation ist deshalb nur aufgrund der Untersuchung mehrerer Mastdurchgänge möglich. Im Gegensatz zu den Salmonellaantikörpern vom Isotyp IgG ließen die mit LPS von *S. typhimurium* und die mit LPS von *S. choleraesuis* reagierenden Immunglobuline des Isotyps IgM in allen von uns untersuchten Mast- und Zuchtbeständen zwischen dem 90. und 190. Lebenstag einen deutlichen Konzentrationsanstieg erkennen. Der weitgehend gleichförmige Anstieg in allen untersuchten Gruppen und gegenüber beiden LPS-Antigenen läßt eine altersbedingte Zunahme unspezifisch reagierender Antikörper als Ursache vermuten.

S. typhimurium-Antikörper des IgG1- und besonders des IgG2-Isotyps ließen in zwei von drei Mastgruppen eines Bestandes einen deutlichen Anstieg erkennen. In der dritten Gruppe sowie in

sechs weiteren Mast- bzw. Zuchtgruppen anderer Bestände war ein solcher Anstieg nicht zu beobachten. Bezüglich des LPS von *S. choleraesuis* war in keiner der untersuchten Gruppen ein Anstieg nachweisbar. Der auf die Einwirkung von Salmonellen zurückzuführende signifikante Anstieg der IgG1- bzw. IgG2-Antikörper in zwei Mastgruppen setzte erst ein, nachdem sich die Tiere bereits vier Wochen in der Mastanlage befanden, und berechtigt zu der Annahme, daß sich die für den Antikörperanstieg verantwortliche massive Auseinandersetzung der Schweine mit den Salmonellen erst unter Mastbedingungen entwickelte.

G. Steinbach · U. Kröll · B. Kreutzer
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Einfluß von Mykotoxinen auf die Abwehr des Schweines am Beispiel experimenteller respiratorischer Infektionen

Von den heute bekannten etwa 400 Mykotoxinen, die von 200 bis 300 Aspergillus-, Penicillium- und Fusarium-Arten gebildet werden, sind für uns in erster Linie einige wenige von Interesse, die durch Feld- und Lagerpilze in Lebens- und Futtermittel zum Menschen und zu den Nutztieren gelangen können. Mykotoxine in Lebens- und Futtermitteln, mehr oder weniger mit Verderbniserscheinungen verbunden, führen nach Aufnahme durch Mensch und Tier in vielen Fällen zu klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen und können eine erhebliche Gefahr für Gesundheit und Leben darstellen. Diese Mykotoxikosen sind i.d.R. im Tierversuch reproduzierbar. Weitaus schwieriger ist es, eindeutige Zusammenhänge zwischen durchschnittlich relativ niedrigen Mengen dieser Toxine in Lebens- und Futtermitteln, wie dies insbesondere unter den Klimabedingungen Mitteleuropas zu erwarten ist und deren Langzeitaufnahme sowie möglichen gesundheitsschädigenden Einflüssen bei Mensch und Tier zu erfassen.

Die Mykotoxinproblematik beim Schwein beschränkt sich aufgrund des derzeitigen Vorkommens in Mitteleuropa vornehmlich auf folgende Toxine:

1. Ochratoxine.
2. Fusariumtoxine: Deoxynivalenol, Zearalenon, T-2 Toxin, Fumonisine
3. Citrinin
4. Aflatoxine.

Die ermittelten Mykotoxinmengen unterliegen erheblichen Schwankungen. Die außerhalb Europas gefundenen Werte liegen in der Regel erheblich über den in Deutschland bzw. Europa gefundenen. Über Nachweise von Mykotoxinen in Mischfuttermitteln und demzufolge in Blut- und Organproben des Schweines in Europa sind, mit Ausnahme von Ochratoxin, nur spärliche Informationen veröffentlicht. Angaben über FB1, DON und T-2 in Serum- und Organproben sind, bedingt durch die geringen Halbwertszeiten, nicht zu erwarten.

Zur Untersuchung der Bedeutung von Mykotoxinen auf Immunvorgänge beim Schwein prüften wir in acht Versuchsansätzen mit jeweils sechs Kontroll- und sechs Versuchstieren Ochratoxin-A unterschiedlicher Herkunft in Mengen zwischen 7 und 50 µg/kg/d über eine Applikationszeit bis zu 35 Tagen und in weiteren fünf Versuchen Kombinationen mit Fumonisin B1 und B2, Deoxynivalenol und T2 Toxin. Klinische Erscheinungen traten nur sporadisch und nur bei Tieren, die Ochratoxin A erhalten hatten, in Form von Durchfällen und Hautveränderungen auf. Die Ochratoxin-A-Serumwerte stiegen bis zum achten Versuchstag steil an, um danach auf einem Plateauniveau zu verharren. Die Toxingehalte von Leber, Milz, Niere, Lunge und Muskeln lagen um die Faktoren fünf bis 20 unter den Serumspiegeln. Bei Blutbilduntersuchungen fallen Veränderungen der Zellrelationen meist zwischen dem 12. und 15. Tag auf. Deutlich wird in allen Versuchen die relative Zunahme der Eosinophilen und ein Anstieg der Radikalbildung von Vollblutzellen, verbunden mit der Zunahme phagozytierender neutrophiler Zellen, die nachfolgend vermehrt Apoptose zeigen. Lymphozytenreaktionen wurden nur leicht in Form von Änderungen von Oberflächenmarkern beeinflußt. Eine Einflußnahme auf die Antikörperbildung fanden wir nicht. Die Ausprägung der durch Pasteurella multocida A experimentell ausgelösten Pneumonien wurden durch Ochratoxinapplikationen verstärkt, die durch *Haemophilus-parasuis*-Infektionen jedoch nicht deutlich beeinflußt. Kombinierte Verabreichungen von Ochratoxin mit Fumonisin, Deoxynivalenol und T2 Toxin führten nicht zu synergistischen, teilweise zu entgegengesetzten Effekten.

Schlußfolgerungen

- Die beschriebenen durchschnittlich relativ niedrigen Mengen an Mykotoxinen in Futtermitteln und in Untersuchungsmaterialien von Schweinen in Deutschland können nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht sicher mit Beeinflussungen des Immun- und Abwehrgeschehens beim Schwein in Verbindung gebracht werden.
- Mykotoxinmengen in hohen Durchschnitts- bzw. Spitzenwerten, wie sie in einem niedrigen Prozentsatz der Proben gefunden und wie sie teilweise in unseren Experimenten eingesetzt wurden (maximal 50 µg/kg KM), führen zu meist negativen immunmodulatorischen Auswirkungen beim Schwein und auch zu negativen Einflüssen auf unser Infektionsmodell Pasteurellenpneumonie. Das Zusammenwirken mit weiteren Faktoren muß einkalkuliert werden.
- Die Langzeiteinflußnahme auf den menschlichen und tierischen Organismus erfordert weiteren Forschungsbedarf.

G. Müller · P. Kielstein · H. Rosner · A. Berndt · M. Heller · H. Köhler
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins und Neopterins in Seren von Schweinen nach bakterieller Infektion

Infolge bakterieller Infektionen können verschiedene Blutparameter in ihrer Konzentration verändert sein und eine Infektion anzeigen. Solche endogenen Reaktionen folgen unterschiedlichen Regelmechanismen auf zellulärer bzw. immunologischer Ebene und stehen in Zusammenhang mit der auslösenden Ursache. Wesentliche regulatorisch wirksame Mediatoren sind die sog. Zytokine, die nach bakterieller Infektion vermehrt freigesetzt werden können und weitere Reaktionen des Organismus initiieren, wie beispielsweise die Beeinflussung der Synthese bzw. Freisetzung verschiedener anderer gut meßbarer Proteine im Organismus. Dazu zählen insbesondere die Akute-Phase-Proteine, von denen das C-reaktive Protein (CRP) mit einer der bekanntesten und in der klinischen Labordiagnostik der Humanmedizin ein häufig bestimmter Blutparameter ist. Die hauptsächlich in der Leber stattfindende Synthese des CRP wird unter anderem durch proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 u.a.) frühzeitig beeinflußt, so daß der zum Teil deutliche und schnelle Konzentrationsanstieg des CRP im Blut – infolge von Infektionen – diesen Zusammenhang der unmittelbaren Reaktionskette widerspiegelt. Zur näheren Differenzierung bestimmter immunologischer Reaktionen ist die Kombination des Blutparameters CRP mit weiteren Parametern, die ebenfalls bestimmte Reaktionsebenen des Immunsystems widerspiegeln, möglich.

Dabei ist beispielsweise das niedermolekulare Neopterin von Interesse, dessen erhöhte Freisetzung insbesondere aus Makrophagen/Monozyten eng mit der Wirkung des von T-Lymphozyten freigesetzten Gamma-Interferons assoziiert ist. Das Neopterin geht aus einem spezifischen biochemischen Reaktionsweg in Makrophagen/Monozyten hervor. Eine Schlüsselfunktion haben dabei Interferone, die das Enzym GTP-Cyciohydrolase aktivieren. Aus der Vielfalt möglicher Blutparameter wurden das C-reaktive Protein (CRP) und das Neopterin gezielt ausgewählt und sollten in Seren von bakteriell infizierten Schweinen untersucht werden. Die Bestimmung erfolgte dabei mittels neu entwickelter bzw. adaptierter Enzym-Immunoassays.

In ersten Auswertungsstudien zeigte sich, daß bei erkrankten Läufern signifikante Konzentrationserhöhungen sowohl bei dem CRP als auch bei dem Neopterin vorlagen. Das CRP war dabei am auffälligsten verändert. Interessante Zusammenhänge ergaben sich aus der Untersuchung der Seren von SPF-Ferkeln, die mit *Haemophilus parasuis* infiziert wurden[1]. Im Vergleich zu den Kontrolltieren (ohne Infektion) waren bei den bakteriell infizierten Ferkeln mit klinisch auffälligen Symptomen signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen und parallel dazu signifikant erniedrigte Neopterinkonzentrationen zu beobachten. Die Tiere mit den schwerwiegensten Symptomen, wie Arthritis und zentralnervöse Störungen wiesen die niedrigsten Neopterinkonzentrationen und die höchsten CRP-Konzentrationen auf. Beide Blutparameter (CRP und Neopterin) zeigten die Reaktion der SPF-Ferkel auf die bakterielle Infektion an, wobei sogar eine direkte Beziehung zur Erkrankungsstärke, beurteilt nach der beobachteten klinischen Symptomatik, erkennbar war.

Mit den genannten Blutparametern ist zwar eine Differenzierung hinsichtlich der auslösenden Erkrankungsursache nicht möglich, es kann aber die momentane endogene Reaktion des Organismus erfaßt werden. So könnte eine über mehrere Tage bzw. Wochen anhaltende CRP-Konzentrationserhöhung für therapeutische, prophylaktische Entscheidungen sowie prognostische Beurteilungen von Nutzen sein. Die nach *Haemophilus-parasuis*-Infektion beobachtete Konzentrationserniedrigung bei Neopterin war so nicht zu erwarten gewesen und steht zunächst im Widerspruch zu Ergebnissen aus der Humanmedizin, wo nach bakteriellen Infektionen eher Konzentrationserhöhungen gefunden wurden. Denkbar wäre aber, daß die Infektion mit dem verwendeten *Haemophilus-parasuis*-Stamm ein spezielles immunpathologisches Wirkungsprofil hat. Die erniedrigten Neopterinkonzentrationen könnten ein Hinweis auf immundefiziente Wirkungen, insbesondere auf die T-zellvermittelte Immunreaktion (Freisetzung von Gamma-Interferon) sein. Um dieser Frage nachzugehen, wären gezielte Untersuchungen unter Verwendung weiterer humoraler und zellulärer Parameter notwendig, um die Zusammenhänge zwischen Klinik und eventuellen spezifischen immunpathologischen Veränderungen aufzuzeigen.

[1] Die Seren – aus einem früheren Infektionsversuch mit *Haemophilus parasuis*, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. habil. Kielstein und Frau Dr. Raßbach – wurden von Frau Dr. M. Wiegand (Universität Leipzig) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

W. Schrödl · M. Krüger
Universität Leipzig, Veterinärmedizinische Fakultät, Institut für Bakteriologie und Mykologie, An den Tierkliniken 29, D-04103 Leipzig

♦ Zur Bedeutung von Campylobacter des Schweines (Literaturübersicht)

Bei diesem Thema sind zwei Aspekte zu beachten – Campylobacterspezies des Schweines als mögliche Krankheitserreger bei dieser Tierart und andererseits ihre Bedeutung als Zoonoseerreger.

Campylobacter wurden und werden mit folgenden Erkrankungen beim Schwein in Zusammenhang gebracht: Schweinedysenterie, Enteritiden, proliferative Enteropathien und Aborte. Zwar ist heute geklärt, daß Serpulina hyodysenteriae der Erreger der Schweinedysenterie ist, doch spielen *Campylobacter* (*C.*) *coli* und anaerobe Darmkeime eine wichtige Rolle in der Pathogenese [1]. Die Frage, ob *C. coli* allein enteropathogen für Schweine ist und Enteritiden auslösen kann, ist seit langem Diskussionsgegenstand. Experimentelle Infektionen gnotobiotischer oder kolostrumfrei aufgezogener Ferkel mit diesem Keim verursachten eine leichte bis mäßige Diarrhö mit entzündlichen Veränderungen im Ileum bzw. Zäkum und Ko-

lon [2]. Für nahezu 20 Jahre wurden bestimmte Campylobacterspezies (*C. mucosalis*, *C. hyointestinalis*, *C. hyoilei*, *C. coli*) mit proliferativen Enteropathien in ursächlichem Zusammenhang gebracht. Dieser Zusammenhang ließ sich nicht bestätigen und heute ist gesichert, daß diese Erkrankungen durch ein obligat intrazelluläres, auf künstlichen Nährböden nicht isolierbares Bakterium, *Lawsonia intracellularis*, ausgelöst werden [3]. Bei bis zu 43% der Aborte bei Schweinen wurden spiralförmige Bakterien mit Aerotoleranz als ätiologisches Agens beschrieben und zunächst als *Campylobacter cryaerophila* bezeichnet. Diese Keime wurden inzwischen als *Arcobacter cryaerophilus* der Gattung Arcobacter in der Familie Campylobacteraceae zugeordnet [4]. In Abhängigkeit von der Auffassung des jeweiligen Untersuchers werden *C. coli* und andere Campylobacterspezies beim Schwein heute der normalen Darmflora zugerechnet oder als opportunistische Erreger betrachtet.

Während die überragende Bedeutung von *C. jejuni* (meist vom Geflügel stammend) als Erreger der Campylobacteriose des Menschen unstrittig ist, läßt sich die Rolle der beim Schwein nachweisbaren Campylobacter, besonders von *C. coli*, als Zoonoseerreger nur schwer einschätzen. Nach neueren Untersuchungen beherbergen bis zu 93% der Schlachtschweine Campylobacter in den Fäzes. Dabei beträgt der Anteil von *C. coli* nahezu 73%, während die anderen Spezies – *C. lari*, *C. jejuni*, *C. fetus ssp. fetus*, *C. hyointestinalis* – zusammengenommen nur zu 20% nachweisbar sind [5]. Auch frische Schweinelebern aus dem Schlachtprozeß sind zu 6% mit Campylobacter infiziert [6], wobei sich die Isolate zu 67% auf *C. coli*, zu 30% auf *C. jejuni* und zu 3% auf *C. lari* verteilen.

Trotz dieses häufigen Vorkommens von *C. coli* beim Schwein spielt diese Spezies in der Ätiologie der Campylobacteriose des Menschen eine untergeordnete Rolle. Danach läßt sich *C. jejuni* in 94%, *C. coli* aber nur in 6% der Fälle als Erreger nachweisen [7]. Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich *C. jejuni* und *C. coli* in ihren phänotypischen Merkmalen sehr ähnlich sind, und im Routinelabor erfolgt ihre Differenzierung nur mit einer biochemischen Reaktion – der Hippurat-Hydrolyse. Für die enge Verwandtschaft zwischen diesen beiden Spezies spricht auch die Tatsache, daß die serologische Typisierung mit denselben Systemen erfolgt. Die Gründe, warum *C. coli* im Vergleich zu *C. jejuni* in der Ätiologie der Campylobacteriose des Menschen nur eine untergeordnete Rolle spielt, sind noch weitgehend unklar.

Literatur

1. Fernie DS, Griffin RM, Park RWA (1975) **The possibility that Campylobacter (Vibrio) coli and Treponema hyodysenteriae are both involved in swine dysentery.** Brit Vet J 131:335–338
2. Skirrow MB (1994) **Diseases due to Campylobacter, Helicobacter and related bacteria.** J Comp Path 111:113–149
3. McOrist S, Gebhardt CJ, Boid R, Barns SM (1995) **Characterization of Lawsonia intracellularis gen. nov., sp. nov., the obligately intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy.** Int J System Bacteriol 45: 820–825
4. Vandamme P, DeLey J (1991) **Proposal for a new family, Campylobacteraceae.** Int J System Bacteriol 41:451–455
5. Ono K, Masaki H, Tokumaru Y (1995) **Isolation of Campylobacter spp. from slaughtered cattle and swine on blood-free selective medium.** J Vet Med Sci 57:1085–1087
6. Moore JE, Madden RH (1998) **Occurrence of thermophilic Campylobacter spp. in porcine liver in Northern Ireland.** J Food Protect 61:409–413
7. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M (1997) **Distribution of serotypes of Campylobacter jejuni and C. coli from Danish patients, poultry, cattle and swine.** FEMS Immunology Med Microbiol 19:47–56

F. Schulze
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Nachweis von Campylobacter in Organproben mittels PCR

Die Bedeutung von Gastroenteritiden sowohl für den Menschen als auch für Tiere hat in den letzten zehn Jahren ständig zugenommen. Als Infektionsquelle beim Menschen kommen nach Literaturangaben kontaminierte tierische Lebensmittel (Milch, Fleisch), aber auch kontaminiertes Trinkwasser sowie infizierte Haus- und Wildtiere in Betracht.

Die Schwierigkeiten beim kulturellen Erregernachweis für Campylobacter aus Lebensmitteln sind hinreichend bekannt. Aus diesem Grund ist es erforderlich, die Diagnostik durch Anwendung molekularbiologischer Methoden zu verbessern. Gegenwärtig wird durch das BgVV ein bundesweit durchgeführter Ringversuch zum „Nachweis von Campylobacter in Milch und Innereien vom Schwein" ausgewertet, dessen Ziel es ist, den Nachweis mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als amtliches Untersuchungsverfahren zum § 35 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) einfließen zu lassen. Der Vergleich zu den parallel durchgeführten kulturellen Untersuchungen zeigte, daß der Nachweis mittels PCR wesentlich sensitiver ist. So konnten Campylobacter in Proben detektiert werden, deren kultureller Nachweis nicht mehr gelang. Die Untersuchung der Milchproben ergab ein übereinstimmendes Ergebnis von PCR und Hybridisierung. Demgegenüber zeigte die Untersuchung der Innereien des Schweines einige Probleme. So traten im PCR-Ergebnis positive Banden auf, die nicht eindeutig Campylobacter zugeordnet werden konnten, während bei der Hybridisierung mit einer DIG-markierten Sonde die Mehrzahl der Proben als positiv erschienen. Weiterhin ist möglich, durch den Einsatz spezifischer Primer im Ergebnis der PCR die Campylobacter Subspezies zu ermitteln.

W. Müller · A. Raßbach
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Torf als Quelle einer Infektion mit aviären Mykobakterien bei Schweinen

Bei verstärkt auftretenden von für Tuberkulose sprechenden Veränderungen bei der Fleischuntersuchung sind Ver-

folgsuntersuchungen in den Herkunftsbeständen zur Ursachenermittlung und Unterbrechung der Infektion angezeigt. Im Interesse des Verbraucherschutzes und zur Verhütung wirtschaftlicher Verluste für den Erzeuger durch Maßregelung der Schlachtschweine ist eine schnelle Information der Tierhalter durch den Schlachtbetrieb und die Einschaltung des Amtstierarztes, der Hoftierärzte und des Schweinegesundheitsdienstes erforderlich.

1996 wurde von einem Schlachthof ein Ansteigen der Tuberkulose bei Schweinen signalisiert. Von 59371 Schlachtschweinen mußte bei 5948 (=10%) der Darm wegen mykobakteriell bedingten Veränderungen der Darmlymphknoten bei der Fleischuntersuchung beanstandet werden. Bei 0,06% der Tiere waren gleichzeitig Leber- und Portallymphknoten in den Krankheitsprozeß einbezogen. Die Prävalenzrate im Untersuchungszeitraum bewegte sich in Abhängigkeit von der Herkunft der Schlachtschweine zwischen 0,6% und 37,7%, bezogen auf einzelne Schlachtposten wurden sogar 70,6% erreicht. In den nicht oder nur geringgradig vergrößerten Mesenterial- und Portallymphknoten befanden sich miliare, selten bis bohnengroße, nekrotische, zentral verkalkte Herde mit meist deutlich ausgebildeter bindegewebiger Kapsel. Aus 54 Mesenteriallymphknoten sowie 38 Leberkomplexproben wurde *Mycobacterium avium* isoliert.

Die Herkunft der Tiere konzentrierte sich auf vier Mastläuferbetriebe. In diesen Betrieben wurde nach möglichen Infektionsquellen gefahndet. Sägespäne als häufige Ursache für mykobakterielle Infektionen kamen nicht zum Einsatz. In diesen vier Betrieben fand Torf als Wühlerde oder als das „keimfreie Naturprodukt" Futtertorf zur Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Ferkeln Verwendung. Es werden bis 2 kg Torf pro Tier während der Säugezeit den Ferkeln angeboten. Bei der bakteriologischen Untersuchung von 16 Torfproben verschiedener Hersteller gelang es, aus allen Proben *M. avium* anzuzüchten und damit Torf als Infektionsquelle nachzuweisen. Nach Absetzen des Futtertorfes in den Zuchtbeständen ging der Befallsgrad der Schlachtschweine mit *M. avium* schlagartig zurück.

J. Uhlemann
Sächsische Tierseuchenkasse, Tiegesundheitsdienst, Dresdner Str. 183, D-09131 Chemnitz

♦ Die Chlamydiose des Schweines – Erregernachweis in der konventionellen Diagnostik

Chlamydien sind sehr kleine, hochspezialisierte Bakterien, die durch einen obligat-intrazellulären Entwicklungszyklus gekennzeichnet sind. Bekannt sind die Chlamydien insbesondere als Erreger der Psittakose-Ornithose. Desweiteren spielen sie eine wichtige Rolle im Abortgeschehen bei Rind, Schaf und Ziege. Im Vergleich hierzu ist über die Bedeutung der Chlamydien beim Schwein verhältnismäßig wenig bekannt, auch wenn sie hier seit den 50er Jahren immer wieder nachgewiesen wurden. Chlamydien sind an den verschiedensten Erkrankungen des Schweines beteiligt, u. a. an Pneumonien, Polyarthritiden, Aborten sowie latenten Darminfektionen.

Innerhalb der Gattung Chlamydia werden vier Spezies unterschieden, von denen drei als tierpathogen gelten: *Chl. psittaci*, *Chl. pecorum* und *Chl. trachomatis*. Alle drei genannten Spezies können beim Schwein vorkommen.

Der Antigennachweis erfolgt in der konventionellen Diagnostik mittels

- Färbung von Abstrichen und histologischen Schnitten (z.B. nach Stamp oder Giménez),
- immunhistologischer Färbung,
- Antigen-ELISA oder
- Anzüchtung des Erregers (Versuchstier, Hühnerembryo, Zellkultur).

Der Vorteil der ersten drei Nachweisverfahren liegt in dem geringen oder mittelgradigen Aufwand an Arbeit und Zeit. Während die Färbung nach Stamp oder Giménez sowie der Antigen-ELISA nur eine Gattungsdiagnose erlaubt, gestattet die immunhistologische Färbung, wenn hierbei monoklonale Antikörper eingesetzt werden, zudem eine Bestimmung der beteiligten Chlamydienspezies. Wesentlich zeit- und arbeitsaufwendiger, für bestimmte Fragestellungen aber unumgänglich, gestaltet sich dagegen die Anzüchtung des Erregers. Von den oben genannten Möglichkeiten zur Isolierung des Erregers wird hier die Zellkulturmethode vorgestellt.

K. Henning
Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Institut für epidemiologische Diagnostik, Seestr. 55, D-16868 Wusterhausen

♦ Molekularbiologischer Nachweis und Differenzierung von Chlamydienisolaten

Die Gattung *Chlamydia (C.)* umfaßt nach der gegenwärtig gültigen Taxonomie vier Arten: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci* und *C. pecorum*. Während *C. pneumoniae* ausschließlich beim Menschen vorkommt, sind die anderen Arten weniger wirtsadaptiert und werden bei den verschiedensten Tierarten angetroffen. Als Zielregion für Nachweis und Differenzierung ist der *omp*1-Genlocus geeignet. Das Gen kodiert das MOMP (major outer membrane protein) und ist für eine Vielzahl von Stämmen der verschiedenen Chlamydienspezies sequenziert und analysiert worden. Vom phylogenetischen Standpunkt aus gilt der *omp*1-Genlocus im ganzen als hochkonservierter Abschnitt. Die vergleichende Analyse der Sequenzen zeigte jedoch auch, daß neben hochkonservierten Bereichen vier variable Domänen vorhanden sind. Dieser Sequenzpolymorphismus bildet die Grundlage für die Differenzierung zwischen den Spezies des Genus *Chlamydia* mit Hilfe der PCR nach Kaltenböck et al. [1].

Im ersten Schritt wird eine genusspezifische PCR durchgeführt, bei der die Primer an hochkonservierte Zielsequenzen binden. Bei der zweiten Amplifikation setzt man Spezies-spezifische Primer ein, die komplementär zu sogenannten „DNA signature regions" (für die jeweiligen Chlamydienarten spezifische Abschnitte) sind. Anhand der am-

plifizierten Fragmente wird die Identifizierung der Chlamydienart vorgenommen.

Die hohe Spezifität des Nachweises ergibt sich im wesentlichen aus zwei Voraussetzungen:

a) durch mehrstufige DNA-Amplifikation („nested PCR") werden unspezifische Reaktionsprodukte bei der Spezies-spezifischen PCR praktisch ausgeschlossen, und
b) nur wenn der jeweilige Spezies-spezifische Primer an den charakteristischen Signaturabschnitt bindet, kommt es in der zweiten PCR überhaupt zur Amplifikation.

Von entscheidender Bedeutung für die Sensitivität ist die effektive DNA-Extraktion im Rahmen der Probenaufarbeitung, wobei die Entfernung der DNA-Polymerase-Inhibitoren erfolgen muß. Unter optimalen Bedingungen lassen sich wenige EBE noch nachweisen. Die Befunde liegen innerhalb eines Tages vor. Als alternative Zielregion kommen die ribosomalen RNA-Gene in Betracht. Die Spacerregion zwischen den 16S- und 23S-rRNA-Genen weist eine gewisse Diversität zwischen den einzelnen Chlamydienspezies auf, wodurch sie auch für differentialdiagnostische Zwecke nutzbar wird. Nach Amplifizierung eines Genus-spezifischen Abschnitts mittels PCR kann eine Identifizierung mittels Restriktionsanalyse oder DNA-Sequenzierung vorgenommen werden.

Literatur

1. Kaltenböck B, Schmeer N, Schneider R (1997) **Evidence for numerous omp1 alleles of porcine chlamydia trachomatis and novel chlamydial species obtaines by PCR.** J Clin Microbiol 35: 1835–1841

K. Sachse · H. Hotzel
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Experimentelle Mischinfektionen von Schweinen mit Pasteurellen und Salmonellen

Gleichzeitig auftretende Erkrankungen, z.B. an den Atmungs- und Verdauungsorganen bzw. gleichzeitig vorkommende Infektionen mit mehreren Erregern sind als normale Ereignisse in Tierbeständen anzusehen. Besonderes Interesse verdienen dabei die auftretenden Wechselwirkungen und die gegenseitigen Beeinflussungen. In einer Darstellung experimentell erhaltener Daten haben Steinbach und Mitarbeiter [1] 1997 die Ausscheidungsdauer von Salmonellen bei Kälbern, die gleichzeitig respiratorische Erkrankungen aufwiesen, untersucht und konnten feststellen, daß die Schwere der Pneumonien Einfluß auf die Länge der Ausscheidungsdauer von Salmonellen hat. In eigenen Experimenten wurde geprüft, ob eine nasale Infektion mit einem toxinbildenden Pasteurella-multocida-Stamm einen Einfluß auf die Ansiedlung und Ausscheidung von *Salmonella typhimurium* nimmt.

Die alleinige dreimalige nasale Infektion von Ferkeln im Alter von vier bis sechs Wochen mit einem toxinbildenden Pasteurella-Stamm und einer Keimzahl je Applikation von 5×10^9 Keimen führt zu lobulär-konfluierenden und z.T. auch lobären Pneumonien sowie schleimig-eitrigen Rhinitiden mit Atrophien der Nasenmuscheln. Die orale Applikation von *Salmonella typhimurium* mit einer Keimzahl von 10^8 führte zu einer Ansiedlung der Salmonellen im Magen-Darm-Kanal mit unterschiedlich langer Nachweisdauer in Kotproben. Bei allen Tieren der Versuchsgruppe (Pasteurellen- und Salmonelleninfizierte Tiere) und bei den Kontrolltieren (nur Salmonelleninfektion) waren Salmonellen am ersten Tag post infectionem in Kotproben nachweisbar. Bei den Kontrolltieren konnte dieser Nachweis bis acht Wochen und bei den Versuchstieren bis zwölf Wochen post infectionem geführt werden. Zur Sektion ließen sich bei den Versuchstieren im Vergleich zu den Kontrolltieren häufiger in Darm- und Organproben Salmonellen nachweisen. Pasteurellen konnten nur bei den Versuchstieren isoliert werden.

Bei spontan am Atmungsapparat erkrankten Tieren führte eine zusätzliche experimentelle orale Infektion mit *Salmonella typhimurium* zu keiner Verlängerung der Ausscheidung der Salmonellen in Abhängigkeit vom Schweregrad der respiratorischen Erkrankung. Die spontane Infektion einer Versuchsgruppe mit *Salmonella tennessi* und eine zusätzliche nasale Infektion mit toxinogenen Pasteurellen hatte ebenfalls keinen Einfluß auf Klinik, Ansiedlung und Ausscheidungsdauer der Salmonellen. Nach dem gegenwärtigen experimentellen Kenntnisstand kann bezüglich der Beeinflussung der Ausscheidungsdauer von Salmonellen durch eine Infektion am Atmungsapparat nur festgestellt werden, daß die experimentelle Applikation eines toxinbildenden Pasteurella-multocida-Stammes sich verlängernd auf die Ausscheidungsdauer von Salmonellen auswirkt.

Literatur

1. Steinbach G, Koch H, Methner U, Meyer H (1997) **Zum Auftreten von Dauerausscheidern nach experimenteller S. typhimurium-Infektion bei Kälbern im Zusammenhang mit interkurrenten Bronchopneumonien.** Tierärztl Umschau 52: 635–642

D. Schimmel
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Porzines Circovirus Typ II und seine Bedeutung für die Schweineproduktion

In der modernen Schweinehaltung gewinnt die Erkrankung des Bestandes oder verschiedener Tiergruppen und Haltungsstufen zunehmend Bedeutung gegenüber Erkrankungen von Einzeltieren. Tierdichte sowie Haltungs- und Produktionsbedingungen führen zum Entstehen von Infektionsketten im Bestand oder zu deren Abbruch. Die Vielzahl vorhandener Erreger bedingt meist ein multifaktorielles Infektionsgesche-

hen. Das Zusammenwirken unterschiedlicher Krankheitserreger führt zunehmend zu einer Verschiebung von klar zuordenbaren Krankheitsbildern hin zu sogenannten Krankheitskomplexen, wie

- dem reproduktiven Krankheitskomplex,
- den Erkrankungen des Magen-Darmtraktes und
- dem respiratorischen Krankheitskomplex.

Aus wissenschaftlicher und praktischer Sicht ist es jedoch erforderlich zu wissen, welche Erreger in diese Komplexe involviert und als Primärerreger in kausaler und temporärer Sicht zu sehen sind. Besondere Bedeutung kommt dabei neu auftretenden Pathogenen hinsichtlich ihrer Beteiligung an der klinischen Symptomatik, der pathologisch-anatomischen und pathohistologischen Charakteristik sowie der labordiagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu.

Seit Ende 1998 nehmen Infektionen mit dem porzinen Circovirus Typ II explosionsartig zu. Dieses Virus wird in Kanada, Frankreich, Spanien und anderen Ländern als ursächliches Agens des sogenannten *Postweaning Multisystemic Wasting Syndroms (PMWS)* angesehen.

Symptomatik

In Circovirus Typ II infizierten Beständen treten erste respiratorische Symptome bei zuvor klinisch unauffälligen, gut entwickelten und vitalen Saugferkeln in der ersten bis zweiten Lebenswoche auf. Bis zu einem Drittel der Würfe zeigen leichtes Schniefen und serösen Nasenausfluß in unterschiedlicher Ausprägung. Eine vergleichbare klinische Symptomatik kann zu diesem Zeitpunkt auch bei einzelnen Sauen oder bei Masttieren auftreten. Diese klinische Symptomatik erweist sich als therapieresistent. Bei guten Haltungs- und Lüftungsbedingungen sowie beim Ausbleiben von Sekundärinfektionen klingen die Krankheitserscheinungen in den erkrankten Tieren nach drei bis fünf Wochen ab. Häufig jedoch werden Begleit- oder Sekundärinfektionen beobachtet, die dann zu schweren Pneumonien mit teils deutlichen Verlusten führen. Durch Auswertung von ca. 100 Beständen konnten als weitere klinische Symptome festgestellt werden:

- Husten, Pumpen, Schniefen, Pneumonie 59,9%
- Kümmern, meist nach dem Absetzen (2 bis 60%) 32,7%
- Verluste bei Saug- und Absatzferkeln, vereinzelt bei Sauen 29,7%
- Aborte 18,9%
- Durchfall 18,4%
- Blässe 14,3%
- Fieber (bis 41,5°C) 14,3%
- verzögerte Geburten, MMA-Komplex 8,1%
- vergrößerte Lymphknoten 6,1%
- Nephritis 4,1%
- Ohrspitzennekrose 4,1%
- Magengeschwüre 4,1%
- Wollferkel 4,1%
- Darmdrehungen 2,0%
- Lahmheiten 2,0%

PCV 2 konnte bisher nur aus Beständen mit deutlicher Symptomatik isoliert werden. Das Virus wurde in Sauen (4,9%), Aborten (10,1%), Saugferkeln (9,9%), Absatzferkeln (57,8%) und in Mastschweinen (17,3%) nachgewiesen.

Im Zusammenhang mit der Infektion mit porzinem Circovirus Typ II wurden folgende Begleitinfektionen diagnostiziert:

- PRRSV (EU-Stamm) 75,9%
- E. coli 7,7%
- Haemophilus parasuis 5,1%
- Influenza-A-virus 4,3%
- Streptococcus sius 3,8%
- Mycoplasma hyopneumoniae 2,6%
- Chlamydia psittaci 2,6%
- Actinobacillus suis 2,0%
- Staph. aureus 1,3%
- Bordetella bronchoseptica 1,3%
- Pasteurella multocida 1,3%

Virusnachweis

Der Nachweis von porzinem Circovirus ist sowohl elektronenmikroskopisch als auch immunfluoreszmikroskopisch möglich. Neben dem pathogenen porzinen Circovirus Typ II ist in den Schweinebeständen auch das nicht krankmachende porzine Circovirus Typ I weit verbreitet. Die Unterscheidung beider Genotypen ist derzeit sicher über die differenzierende Polymerasenkettenreaktion (PCR) möglich.

Als Probenmaterial zum Erregernachweis eignen sich

- Lunge
- Lymphknoten, v.a. Inguinallymphknoten
- Leber
- Milz

weniger sensitiv sind

- Blut
- Serum
- Nasentupfer.

Epidemiologie

Serologische Untersuchungen auf Antikörper gegen das porzine Circovirus Typ II können im Immunfluoreszenz- oder Serumneutralisationstest durchgeführt werden. Der Nachweis ist derzeit jedoch noch zeit- und arbeitsaufwendig. Epidemiologische Untersuchungen in den Beständen haben gezeigt, daß auch nach mehrmonatiger Klinik etwa nur ein Drittel aller Sauen Antikörper gegen das porzine Circovirus Typ II besitzen. Dementsprechend hoch ist der Anteil an Ferkeln, die keine maternale Immunität aufweisen. Maternale Antikörper sind nach ca. zwei bis vier Wochen nicht mehr nachweisbar. In Tieren, die eine klinische Symptomatik zeigen, kommt es zwischen der sechsten und der neunten Lebenswoche zu einer Serokonversion gegen porzines Circovirus Typ II mit spezifischen Antikörpertitern bis zu 1:1280.

Die Ausbreitung der Infektion sowie die Schwere der klinischen Symptomatik scheint nach bisherigen Erkenntnissen mit der Tierdichte im Bestand sowie den Haltungs- insbesondere den Lüftungsbedingungen zu korrelieren. Da porzine Circovirus Typ II-Infektionen die Anzahl der abgesetzten Ferkel meist nicht negativ beeinflußt, die Tiere im weiteren Produktionsverlauf jedoch verminderte Gewichtszunahmen aufweisen und nicht in der vorgesehenen Zeit in die nächste Produktionsstufe überführt werden können, kommt es im Faltdeckbereich zu einer erhöhten Tierzahl und somit zu einer Erhöhung der

Tierdichte. Dies wiederum bedingt eine erhöhte Infektionsdichte und somit eine deutliche Zunahme der klinischen Symptomatik, die sich direkt durch eine erhöhte Zahl an Kümmerern, blassen Ferkeln und sekundär durch verstärkte respiratorische Krankheitssymptome bemerkbar macht. Werden infizierte Ferkelpartien in der Mast mit anderen Herkünften gemischt, so zeigen die Kümmerferkel auch weiterhin keine Mastleistung. Die nicht betroffenen Ferkel entwickeln sich nach bisheriger Erkenntnis unter weitgehend guten Haltungsbedingungen normal und zeigen keine Minderung der Gesundheits- und Leistungsparameter.

V.F. Ohlinger · C. Bischoff · S. Pesch
bioScreen European Veterinary Disease Management Center GmbH, Mendelstr. 11, D-48149 Münster

♦ Rotaviren des Schweines – eine Gefahr für den Menschen?

Rotaviren stellen eine eigene Gattung innerhalb der Familie *Reoviridae* dar. Seit der Entdeckung im Jahre 1963 werden sie inzwischen bei sehr vielen Tierarten und auch beim Menschen als Erreger von Durchfallerkrankungen (Gastroenteritiden) festgestellt. Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich weltweit ca. 200 Mill.vor allem Kinder im Alter bis zu fünf Jahren infolge einer Rotavirusinfektion, wovon 1,5 Mill. sterben. Auch beim Schwein gilt die Rotavirusinfektion als Jungtiererkrankung, d.h. die meisten Tiere erkranken in der zweiten bis vierten Lebenswoche.

Der Übertragungsweg der Infektion erfolgt über die mit den Fäzes ausgeschiedenen Erreger. Dabei wird der direkte Kontakt mit klinisch erkrankten Kindern und subklinisch infizierten Erwachsenen favorisiert. Es gibt jedoch auch Beispiele für das massive Auftreten von Erkrankungsfällen durch die Beregnung von Gemüse mit kontaminiertem Abwasser und durch kontaminiertes Trinkwasser. Dabei spielt die hohe Tenazität von Rotaviren eine außerordentliche Rolle. Infektiöse Partikeln wurden in kontaminierten Fäzes noch nach sieben Monaten Aufbewahrung bei Raumtemperatur nachgewiesen. Seit Mitte der 80er Jahre gab es zunehmend Berichte über Rotaviren, die serologisch nicht mit entsprechenden Antikörpern reagierten. Diese sogenannten atypischen Rotaviren, inzwischen den Gruppen B bis G zugeordnet, werden vor allem beim Menschen und beim Schwein nachgewiesen (Gruppen B und C). Mit dem Auftreten dieser atypischen Rotaviren haben sich offenbar auch die klinischen Symptome der Erkrankungen verändert. So sind von Infektionen mit Rotaviren der Gruppe B sowohl bei Menschen als auch Schweinen vor allem Brechdurchfälle bekannt, wobei auch ältere Individuen betroffen sind. In den letzten Jahren gab es außerdem Berichte über respiratorische Affektionen und enzephalitische Veränderungen beim Menschen.

Nach den Ergebnissen von Belastungsinfektionen steht fest, daß Rotaviren in der Lage sind, die Speziesbarriere zu durchbrechen. So konnten mit porzinen Virusisolaten Erkrankungen bei Menschen mit typischem Verlauf ausgelöst werden. In molekularbiologischen Untersuchungen gelang der Nachweis von identischen Antigenstrukturen bei animalen und humanen Feldvirusisolaten. Diese Fakten sprechen für einen Zoonosecharakter der Rotavirusinfektion.

P. Otto
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

♦ Der Einfluß einer Actinobacillus-Pleuropneumoniae-Infektion auf eine Salmonellose beim Schwein

Kenntnisse zur Beeinflussung einer Salmonellainfektion beim Schwein sind im Interesse der Tiergesundheit und des gesundheitlichen Verbraucherschutzes notwendig. In den Untersuchungen sollte geprüft werden, ob durch eine gezielte Infektion des Atmungsapparates mit *Actinobacillus* (*A.*) *pleuropneumoniae* die Ausscheidungsdauer und Organbesiedlung von *Salmonella* (*S.*) *typhimurium* bei Ferkeln verlängert wird oder nicht.

Insgesamt wurden zunächst die 14 Versuchsferkel zweimal oral mit 3×10^9 bzw. 5×10^9 Keimen eines *S.-Typhimurium*-Stammes infiziert. Zwei Tage p.i. erfolgte bei sieben Ferkeln die i.tr.-Infektion mit einem *A. pleuropneumoniae*-Stamm (6×10^8 Keime/Tier). Innerhalb der ersten zwei Wochen nach Versuchsbeginn wurden bei allen Tieren Salmonellen durch die Untersuchung von Rektaltupferproben nachgewiesen. Danach erfolgte der Salmonellen-Nachweis nur noch sporadisch, und sieben Wochen p.i. konnten Salmonellen in den Tupferproben nicht mehr nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Häufigkeit des Salmonellen-Nachweises gab es zwischen den beiden Tiergruppen keine Unterschiede. Die Untersuchung von Organproben auf Salmonellen ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Versuchstieren mit einer ausgeprägten Pleuropneumonie und den Tieren ohne pathologische Veränderungen am Atmungsapparat. Eine gezielte Infektion des Atmungsapparates mit *A. pleuropneumoniae* hatte bei den Ferkeln keinen Einfluß auf Ausscheidungsdauer und Organbesiedlung von *S. typhimurium*.

A. Raßbach
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Bakterielle Tierseuchen und Bekämpfung von Zoonosen, Naumburger Str. 96a, D-07743 Jena

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 943–947 © Springer-Verlag 1999

H.J. Moriske[1] · U. Heudorf[2]
[1] Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Berlin
[2] Stadtgesundheitsamt, Frankfurt/Main

Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen

Zusammenfassung der Ergebnisse der 6. WaBoLu-Innenraumtage, Berlin, 10.–12.5.1999

Die Innenraumtage des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene (WaBoLu) des Umweltbundesamtes, die 1999 zum sechsten Mal in Folge stattfanden, standen in diesem Jahr unter dem Generalthema „Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen". Damit wurde zum einen einem vielfach geäußerten Wunsch von Teilnehmern früherer Tagungen entsprochen, sich mit dieser Thematik verstärkt zu beschäftigen; zum anderen stellt die Bewertung von Schadstoffeinträgen in Innenräumen als letztes und entscheidendes Glied in der Kette der Erfassung und Beurteilung von Innenraumluftbelastungen den Bewertenden häufig vor das Problem, zuverlässige Einschätzungen vornehmen zu können. Aus Unkenntnis heraus und aufgrund der Komplexität dieser Thematik werden nicht selten falsche oder zumindest nicht abgesicherte Bewertungen vorgenommen.

Vortragsinhalte und Ergebnisse der Tagung

1. Beitrags-Sektion: Toxikologische Grundlagen und Richtwertableitungen für Innenraumluftverunreinigungen

„Risikokommunikation" in der Toxikologie (Referent: Neumann)

Neumann machte deutlich, daß der Begriff des Risikos in der Toxikologie eine quantitative Aussage beinhalte („Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Schaden in einem festgelegten Zeitraum oder als Ergebnis einer bestimmten Beanspruchung auftritt"), der Begriff der Gefährdung dagegen eine qualitative Aussage beschreibt. Grenzwerte sind ein normativer Akt einer komplexen Abwägung zwischen Nutzen, Risiko und Machbarkeit. Bei der wissenschaftlichen Ableitung von Richtwerten kommt man über toxikologische Daten (abgeleitet z.B. aus Arbeitsplatzmessungen, Tierversuchen, epidemiologischen Studien) unter Berücksichtigung von Unsicherheitsfaktoren letztendlich zu festgelegten Werten. Als wesentliche Kritikpunkte an diesem Vorgehen sind zu nennen: Es werden zu „konservative" Ergebnisse erhalten, da zumeist worst-case Annahmen und sehr hohe Unsicherheitsfaktoren zugrunde gelegt werden; es handelt sich um Einzelstoffbewertungen, synergistische Effekte bleiben unberücksichtigt und führen ggf. zu einer Risikounterschätzung; zusätzliche Aufnahmepfade werden nicht berücksichtigt, toxikologisch sinnvoll ist aber die Betrachtung der Gesamtaufnahme; das System verleitet zur Inflexibilität, und die zahlenmäßige Festlegung läßt die Unsicherheiten bei der Ableitung nicht erkennen.

> *„Eine Risikocharakterisierung setzt sich zusammen aus der Abschätzung der Gefährdung, der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Exposition."*

Eine „Risikocharakterisierung" setzt sich zusammen aus der Abschätzung der Gefährdung, der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Exposition. Wichtig ist, daß die Entscheidungsfindung transparent dargestellt wird, daß die Methoden, die Unsicherheiten, die Resultate, einschließlich möglicher Alternativen, dargelegt und unrealistische Risikoabschätzungen vermieden werden. Für die „Risikokommunikation" sind geeignete Vergleiche mit anderen bekannten Risiken von Vorteil sowie Angaben über ent-

Dr.-Ing. H.-J. Moriske
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, Corrensplatz 1, D-14195 Berlin

sprechende Bewertungen anderer Organisationen.

Gesetzliche Grundlagen und der „Gefahrenabwehr"-Begriff nach dem Baurecht (Referent: Buck)

Nach den baurechtlichen Bestimmungen können in Deutschland bei mit Innenraumluftschadstoffen belasteten Gebäuden dann bauliche Sanierungen behördlich angeordnet werden, wenn eine konkrete „Gefahr", in diesem Fall Gesundheitsgefahr, für die Bewohner vorliegt. Bei präventiv ermittelten Werten haben die Baubehörden keine gesetzliche Ermächtigung, Maßnahmen zu veranlassen. Genau an diesem Punkt besteht jedoch häufig eine Diskrepanz zwischen festgelegten Richtwerten und deren Umsetzung in die Praxis. Als aktuelles Beispiel wurde die Belastung mit krebserzeugenden polycylischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Wohnungen mit Parkettböden aufgeführt, wie sie in den 50-er und 60-er Jahren zum Beispiel für die alliierten Streitkräfte in Deutschland errichtet worden waren (vgl. Ausführungen zum Vortrag von Frau Heudorf). Die in den Expertengesprächen auf Bundesebene und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygienekommission (IRK) des Umweltbundesamtes und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Gesundheitsbehörden der Länder (AOLG) zu diesem Problem festgelegten tolerierbaren Werte (zum Beispiel für Benzo(a)pyren im Hausstaub) lassen keine klare Grenze zwischen Gefahrenabwehr und Prävention erkennen und können gemäß Baurecht deshalb nur schwer umgesetzt werden. Baurechtlich anerkannte Gefahrenwerte gibt es zum Beispiel für polychlorierte Biphenyle (PCB), Pentachlorphenol (PCP) und Asbest.

„Wenn man keine konkrete Gefahr im Sinne des Baurechts festlegen kann, bleibt nur die gesellschaftliche Diskussion, welches Gesundheitsrisiko man zu akzeptieren bereit ist, um ggf. daraus Minimierungsmaßnahmen ableiten zu können."

Wenn man keine konkrete Gefahr im Sinne des Baurechts festlegen könne, bleibe nur die gesellschaftliche Diskussion, welches Gesundheitsrisiko man bereit sei zu akzeptieren, um ggf. daraus Minimierungsmaßnahmen ableiten zu können, resümierte der Vortragende.

Vergleich der Begriffe „Grenzwert" und „Standard" (Referent: Seifert)

Während man im deutschsprachigen Raum diese Begriffe häufig synonym gebrauche, hätten im angelsächsischen Sprachgebrauch „standards" den Charakter von „Richtwerten". Während für die Außenluft Grenzwerte in der Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft (TA Luft) für eine Reihe von Stoffen festgelegt sind, existieren Grenzwerte für Innenraumluftverunreinigungen in der Regel nicht (Ausnahme: Grenzwert für Tetrachlorethen in Wohnungen in der Nachbarschaft von chemischen-Reinigungen, abgeleitet aus dem Lebensmittelrecht). Bei Grenzwerten besteht das Problem, daß man die Konzentration des Schadstoffs in der Raumluft bis zu diesem Wert hin „auffüllt". Für den Innenraumbereich sind „Richtwerte" zur Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen besser geeignet. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist es, ob man die Bewertung der Innenraumluftsituation im Einzelfall auf der Basis von Einzelstoff- oder besser auf der Basis von Summenwertbetrachtungen durchführen soll. Am Beispiel des „TVOC"-Wertes (TVOC = total volatile organic compounds) als Summengröße für den Gehalt flüchtiger organischer Verbindungen in der Innenraumluft wurden die Schwierigkeiten bei der „Ableitung" und „Handhabung" solcher Summengrößen anschaulich gemacht. Der Vorteil einer Bewertung auf der Basis des TVOC-Wertes liegt u.a. darin, daß damit die summarische Wirkung besser als bei der Einzelstoffbetrachtung erfaßt werden kann; der Nachteil besteht z.B. darin, daß „TVOC" keine fest vorgegebene analytische Zahl von Einzelsubstanzen umfaßt, sondern sich im Einzelfall meßtechnisch darunter 30, 50 oder mehr Einzelverbindungen verbergen können. Ein Vergleich von TVOC-Werten verschiedener Studien wird dadurch erschwert.

Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für Innenraumluftverunreinigungen (Referent: Roßkamp)

Das Schema wurde von der bereits erwähnten Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der IRK/AOLG erarbeitet und 1996 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht. Danach wurde vereinbart, für Innenraumluftschadstoffe in der Regel zwei Richtwerte zu definieren. Richtwert II (RW II) wird hygienisch-toxikologisch unter Berücksichtigung auch empfindlicher Personengruppen sowie von Kindern abgeleitet und stellt die Konzentration eines Stoffes dar, bei deren Erreichen bzw. Überschreiten unverzüglich Handlungsbedarf besteht, da diese geeignet ist, insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen eine gesundheitliche Gefährdung darzustellen. Der Handlungsbedarf ist als unverzüglicher Prüfbedarf zu verstehen, z.B. im Hinblick auf Sanierungsentscheidungen zur Verringerung der Exposition.

RW I wird unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors (in der Regel von zehn) aus RW II errechnet und kann als Sanierungszielwert herhalten. Bei Unterschreiten von RW I ist im Rahmen einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Kenntnisstand auch bei lebenslanger Exposition gegenüber dem betreffenden Schadstoff keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten. Aus Vorsorgegründen besteht auch im Bereich zwischen RW I und RW II Handlungsbedarf. Die nach dem Richtwertkonzept bereits festgelegten und noch festzulegenden RW I- und RW II-Werte sind im Sinne einer Einzelstoffbetrachtung zu sehen und geben keinen Hinweis auf mögliche synergistische Effekte beim Zusammenwirken verschiedener Komponenten.

Ergänzung und Vorstellung der bisher nach dem Basisschema abgeleiteten Richtwerte für Innenraumluftverunreinigungen (Referent: Englert)

Danach existieren derzeit (Stand Juni 1999) für folgende Komponenten Richtwertempfehlungen: Toluol: RW II=3 mg/m³, RW I=0,3 mg/m³; Stickstoffdioxid (NO_2): RW II=0,35 mg/m³ (1/2 h-Wert) bzw. 0,06 mg/m³ (1 Woche), RW I existiert nicht; Kohlenmonoxid (CO): 60 mg/m³ (1/2 h) bzw. 15 mg/m³ (8 h), RW I=6 mg/m³ (1/2 h) bzw. 1,5 mg/m³ (8 h); Pentachlorphenol (PCP): RW II=1 µg/m³, RW I=0,1 µg/m³; Dichlormethan (DCM): RW II=2 mg/m³ (24 h), RW I=0,2 g/m³; Styrol: RW II=0,3 mg/m³, RW I=0,03 mg/m³; Quecksilber (als metallischer Hg-Dampf): RW II=0,35 µg/m³; RW I=0,035 µg/m³. Abgeleitet wurden von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe auch Empfehlungswerte für den Gesamtgehalt an flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft (TVOC-Wert). Da es sich hierbei, wie beschrieben, um eine Summengröße handelt, konnte das Basisschema zur Ableitung von Einzelwerten in diesem Fall nicht herangezogen werden. In Räumen, die für einen längerfristigen Aufenthalt vorgesehen sind, soll ein TVOC-Wert von 3 mg/m³ nicht überschritten werden. Im langfristigen Mittel soll eine TVOC-Konzentration von 0,2 bis 0,3 mg/m³ erreicht bzw. unterschritten werden. Bei im Einzelfall vorliegenden höheren TVOC-Belastungen sollen gemäß Empfehlung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Einzelstoffanalysen erfolgen, um das Gefährdungsrisiko besser abschätzen zu können.

Die Rolle des Human-Biomonitoring (HBM) bei der Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen (Referent: Angerer)

Mit dem HBM werden die innere Schadstoffbelastung (als Originalsubstanz oder deren Abbauprodukte), biochemische Effekte (Bildung von Addukten etc.) und biologische Effekte (Veränderung von Zellstrukturen, genetischen Informationen etc.) erfaßt. Das HBM hat den Vorteil, sämtliche Zufuhrpfade gleichermaßen zu erfassen, auch solche, deren rechnerische Abschätzung schwierig ist, wie z.B. der Aufnahmepfad über die Haut (dermaler Pfad). Das HBM spiegelt bereits Synergismen und Antagonismen in der individuellen Entgiftung wider. Nachteilig ist, daß die Quelle der Belastung unbekannt ist, daß physiologische und toxikokinetische Bedingungen (z.B. Halbwertszeiten) mit berücksichtigt werden müßten und daß bereits an der Körperoberfläche reagierende Substanzen, z.B. reizende und ätzende Stoffe, nicht erfaßt werden können. Für systemisch aufgenommene Stoffe mit ausreichender Halbwertszeit (>2 h) stehen zahlreiche spezifische und empfindliche HBM-Methoden zur Verfügung. Als biologisches Material wird vorzugsweise Blut und Urin untersucht. Vor einer Bewertung von HBM-Ergebnissen ist zu berücksichtigen, ob die Daten auf Einzel- oder Gruppenuntersuchungen basieren. Letzeres liefert in der Regel verläßlichere Aussagen über tatsächliche Expositionen.

2. Beitrags-Sektion: Bewertung von Hausstaub

Hausstaub ist der Staub, der sich in Wohnungen auf Böden und Flächen absetzt (in der Regel also der sedimentierte Staub). Darin können im Laufe der Zeit unterschiedlichste Mengen von unbelebten und belebten Stoffen angereichert werden, die beim Aufwirbeln des Staubes inhaliert werden, beim Spielen von Kindern auf dem Fußboden verschluckt oder durch Kontakt über die Haut aufgenommen werden können. Durch Hausstaub bedingte Allergien stellen ein seit langem bekanntes und in den letzten Jahren zunehmendes hygienisches Problem dar.

Unterscheidung zwischen „Altstaub" und „Frischstaub" (Referent: Sagunski)

Altstaub befindet sich in der Regel länger als eine Woche in der Wohnung und kann zum Teil jahrelang in versteckten Nischen oder Ritzen lagern. Frischstaub ist Staub, der nicht länger als über eine Woche sedimentiert ist. Bei der Untersuchung von Hausstaub werden häufig Fraktionierungen vorgenommen, um den groben Anteil (Blätter, Wollfusel etc.) vor der Analyse zu entfernen. Man erhält dann z.B. eine 63 µm-Fraktion. Das Fraktionieren ist hygienisch umstritten, da auch an größeren Partikeln und Agglomeraten Schadstoffe angelagert sein können, die z.B. von Kindern verschluckt werden. Genauere Vorgaben soll hier die in absehbarer Zeit zu verabschiedende VDI-Richtlinie über die Hausstaubprobenahme bringen, in der auch geeignete Probenahme-Verfahren für Hausstaub aufgeführt sind. Mehrere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß gerade durch die Art der Probenahme (Saugen, Kehren, Wischen) zum Teil erhebliche Konzentrationsabweichungen des Hausstaubes und seiner Inhaltsstoffe gemessen wurden. Je Bewohner geht man heute von einer durchschnittlichen Hausstaubaufnahme von etwa 20 mg/Tag aus. Die Ergebnisdarstellung der Konzentrationen von Hausstaubinhaltsstoffen kann bezogen auf die Staubmenge, auf Art und Größe der beprobten Fläche, als Massenbezug (mg/g) oder Flächenbezug pro Tag (mg/m² und Tag) angegeben werden.

> *„Hausstaubuntersuchungen sollten nicht zur Abklärung von körperlichen Befunden durchgeführt werden, da die Befunde im Einzelfall nicht bewertbar sind. Es besteht somit die Gefahr, daß der Patient auf die gemessene Noxe fixiert wird."*

Hausstaubuntersuchungen sollten nicht zur Abklärung von körperlichen Befunden durchgeführt werden, da Hausstaubbefunde im Einzelfall – u.a. wegen ungesicherter Modellannahmen – nicht bewertbar sind, und die Gefahr besteht, daß der Patient auf die gemessene Noxe fixiert wird. Im Hinblick auf eine regulatorische, z.B. baurechtliche Bewertung (s. auch Vortrag von Buck) müsse bei Hausstaubuntersuchungen angesichts der derzeitigen Unsicherheiten bei der Probenahme und Messung und angesichts fehlender Daten zur Aufnahme

und Resorptionsverfügbarkeit von Hausstaub festgestellt werden, daß diese in der Regel keine Gesundheitsgefahr im Sinne der Bauaufsicht begründen könnten, faßte der Referent zusammen.

Hausstaubmessungen: Ergebnisse von Pyrethroidmessungen (Referent: Butte)

Pyrethroide werden seit Jahren als Ersatz für Lindan und andere Insektizide in Innenraumbereichen eingesetzt, u.a. zur Ausstattung von Naturfaserteppichen gegen Mottenfraß etc. Während die Anwendungskonzentrationen in Teppichen/Teppichböden bei etwa 50 mg/kg liegen, fand man bei Untersuchungen im Hausstaub (63 µm-Fraktion) Pyrethroidkonzentrationen von bis zu 1000 mg/kg. Kein Zusammenhang war allerdings bei vielen Untersuchungen erkennbar zwischen den gemessenen Pyrethroidkonzentrationen im Hausstaub und Metaboliten der Pyrethroide, wie der 3-Phenoxybenzoesäure, im menschlichen Körper.

Hausstaubmessungen: DDT-Messungen in Gebäuden in den neuen Bundesländern (Referent: Baudich)

Anders als im „alten" Bundesgebiet wurden im Gebiet der DDR DDT-haltige Insektizide noch bis 1989 eingesetzt. Bei Untersuchungen in Dachstühlen fand man erhöhte DDT-Belastungen des dort abgelagerten Staubes (bis 5 µg/m³), ebenso im Altstaub von manchen Wohnungen. Bei unbelasteten Wohnungen lagen die DDT-Konzentrationen allesamt unterhalb von 0,1 µg/m³. DDT findet man aufgrund seines Dampfdruckverhaltens überwiegend staubgebunden in Wohnungen. Mit Erhöhung der Raumlufttemperaturen kann DDT jedoch auch in der Gasphase (in der Regel im unteren Nanogramm-Bereich) gemessen werden.

Hausstaubmessungen: Meßergebnisse zum Auftreten polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK) (Referent: Ulrich)

Die Messungen wurden in mit Parkettböden ausgestatteten, ehemals von alliierten Streitkräften in Deutschland genutzten Wohnungen durchgeführt. Etwa 5000 Meßdaten wurden vom Umweltbundesamt gesammelt und ausgewertet. Etwa ein Drittel (34%) der Wohnungen konnten danach als teerfrei (Benzo(a)pyren-(BaP)-Konzentrationen <10 mg/kg im Kleber), knapp 30% als stark teerhaltig (BaP-Konzentrationen >3000 mg/kg im Kleber) eingestuft werden. 7% der Hausstaubproben wiesen einen BaP-Gehalt von mehr als 10 mg/kg auf; differenziert nach der Art der Probenahme waren das 13% der gesaugten und 2% der gekehrten Proben. Der Unterschied ergibt sich daraus, daß beim Saugen Parkettritzen generell miterfaßt wurden und somit eine Verunreinigung der Proben durch Parkettkleber wahrscheinlich war. Keine Korrelation ergab sich zwischen den BaP-Gehalten im Kleber und im Hausstaub, ebensowenig wie zwischen den BaP-Gehalten im Hausstaub und in der Raumluft. In der Raumluft wurden kaum erhöhte BaP-Konzentrationen gefunden.

Bewertungsansätze zur PAK-Problematik in Wohnungen mit Parkettböden (Referent: Heudorf)

Diese Bewertungsansätze wurden von seiten des Bundes und der Länder erarbeitet. Auf Bundesebene wurden zwei Expertengespräche im März und April vergangenen Jahres im Umweltbundesamt in Berlin mit folgendem Ergebnis durchgeführt: Bei Verdacht auf teerhaltiges Material wird zunächst der Benzo(a)pyrengehalt des Parkettklebers untersucht. Bei einem BaP-Gehalt des Parkettklebers unterhalb von 10 mg/kg sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei einem BaP-Gehalt des Klebers von mehr als 10 mg/kg wird zusätzlich der Hausstaub untersucht. Werden im Hausstaub mehr als 10 mg BaP/kg gefunden, sind kurzfristig Minimierungsmaßnahmen erforderlich, andernfalls sind mittelfristig Maßnahmen zu ergreifen. Bei BaP-Konzentrationen im Kleber von mehr als 3000 mg/kg und Hausstaubgehalten von weniger als 10 mg/kg soll ergänzend eine Raumluftmessung erfolgen, von deren Ergebnis die Entscheidung über weitere Maßnahmen abhängig gemacht wird. In der Folgezeit haben verschiedene Bundesländer diese orientierenden Vorgaben weiter konkretisiert, mit durchaus unterschiedlichen Empfehlungen zur Probenahme von Hausstaub (modifiziertes Kehren, modifiziertes Saugen, Wischen) oder zur Wertigkeit von Hausstaub-, Raumluft- und Human-Biomonitoringuntersuchungen. Gemäß Stellungnahme der Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der IRK/AOLG kann bei der Festlegung der bisherigen UBA-Empfehlungswerte „keine genaue Grenze" zwischen Prävention und Gefahrenabwehr (vgl. auch Ausführungen von Buck) gezogen werden. Dies ist jedoch für das weitere Vorgehen und das Erarbeiten einer eventuellen Richtlinie durch die Arbeitsgemeinschaft der Bauministerien der Länder (ARGEBAU) von erheblicher Bedeutung.

3. Beitrags-Sektion: Verschiedene Aspekte der Bewertung von Innenraumluftverunreinigungen in der Praxis

Vergiftungsfälle durch das Auftreten von Schadstoffen in Innenräumen (Referent: Hahn)

Es wurde über Vergiftungsfälle berichtet, die an das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz (BgVV) im Zusammenhang mit dem vermuteten oder kausal belegten Auftreten von Schadstoffen in Innenräumen gemeldet werden. „Klassisches" Beispiel sind Meldungen über Vergiftungsfälle durch Pyrethroide. In vielen Fällen liege dem eine unsachgemäße Anwendung pyrethroidhaltiger Mittel zugrunde. Insgesamt gingen im vergangenen Jahr 1244 Meldungen über Vergiftungsfälle durch Pestizide im BgVV ein, darunter 348 Fälle durch Pyrethroide. Kasuistiken erstellt man durch Beobachtung der Krankheiten bzw. Gesundheitsstörun-

gen, Erfassung der Schadstoffexposition und Ermittlung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Erkrankung und Exposition. Das Problem beginnt häufig bereits bei der Beschaffung von Informationen über die verwendeten Chemikalien, die möglicherweise zu den Gesundheitsstörungen geführt haben. Sicherheitsdatenblätter der Produkthersteller geben oft keine hinreichenden Auskünfte, insbesondere was mögliche allergische Wirkungen von Produktinhaltsstoffen anbelangt. Hier muß man dann versuchen, über andere Quellen ergänzende Hinweise zu bekommen.

Studiendesign und erste Ergebnisse der „ProKlima"-Studie in Deutschland (Referent: Bischof)

Begonnen wurde mit diesem großangelegten Meßprogramm 1991. Hintergrund der Studie ist das Sick-Building-Syndrom in Bürogebäuden. Durch umfangreiche Messungen, Fragebogenerhebungen, etc. sollte versucht werden, Hintergründe und Ursachen für das Auftreten von gesundheitlichen Beschwerden an Büroarbeitsplätzen besser als bisher zu erfassen. Ca. 4600 Personen wurden dazu befragt, ca. 1500 Büroarbeitsplätze in mehr als 600 Räumen in 14 Gebäuden wurden untersucht. Als befindlichkeitsgestört galt eine Person, wenn bei der Fragebogenerhebung in mindestens zwei von sechs „Subskalen" der Symptome Angaben gemacht wurden. In einer ersten Auswertung ergibt sich, daß bei etwa 50% der Befragten Befindlichkeitsstörungen im Zusammenhang mit ihrem Büroarbeitsplatz auftreten, und zwar in Büros, die mit raumlufttechnischen Anlagen künstlich belüftet werden, mehr als in konventionell belüfteten Räumen.

Problematik der Umsetzung von Innenraumluft-Richtwerten am Beispiel einer Indoor-Kart-Bahn (Referent: Csicsaky)

Indoor-Kart-Bahnen erfreuen sich in den letzten Jahren zunehmender Beliebtheit. Dabei fahren Go-Kart-Rennwagen auf einem Rundkurs in überdachten, zum Teil geschlossenen Hallen. Die Abfuhr der Abgase erfolgt über Lüftungsbanden im Dachbereich. Messungen haben ergeben, daß es dennoch und trotz vorgeschriebener regelmäßiger Kontrollen der Go-Karts auf Kohlenmonoxid-(CO)-Emissionen in vielen Fällen zu erhöhten Kohlenmonoxid- und Stickstoffdioxidkonzentrationen in den Hallen kommen kann. Als Beurteilungsgrundlage für ein tolerierbares Gesundheitsrisiko können die CO-Richtwerte der Innenraumlufthygienekommission des Umweltbundesamtes dienen (s. Vortrag von Englert). Weiterhin könnten auch die Smogverordnungen der Länder sowie ggf. die gültigen MAK-Werte herangezogen werden. Die Schwierigkeit bei der Bewertung besteht darin, daß entschieden werden muß, welche Werte genau herangezogen werden sollen: die niedrigeren Richtwerte für Wohnräume oder der höher angesetzte MAK-Wert. Für beides gäbe es, so der Referent, in diesem Fall begründete Argumente. Als Maßnahmen zur Verminderung der Raumluftbelastungen bieten sich verstärkte Lüftungsmaßnahmen, Einschränkung der Betriebszeiten fahrender Go-Karts etc. an. Auch Probleme der Lärmemissionen, der Unfallgefahren und des Brandschutzes dürften nicht vernachlässigt werden.

Gerüche in Innenräumen (Referent: Fischer)

Eine gesundheitliche Bewertung ist hier oft besonders schwierig, da „Belästigungen" durch Gerüche im allgemeinen nicht gleichzusetzen sind mit gesundheitlichen „Gefährdungen". Gerüche werden darüber hinaus individuell sehr unterschiedlich wahrgenommen und empfunden. Die Messung von Gerüchen kann zum Beispiel mittels Olfaktometern erfolgen. Probanden werden dabei abwechselnd gegenüber Reinluft, einer Referenzsubstanz (z.B. Butanol in Luft) und der Probe exponiert. Für die Bewertung der Geruchswahrnehmungen ist wichtig die Geruchsschwelle (Wahrnehmungsschwelle), die Geruchsintensität (Konzentration), die Art des Geruchs (Qualität), die Häufigkeit des Auftretens von Gerüchen (dauerhaft oder pulsierend) und nicht zuletzt das Problem der Geruchsadaption: das bedeutet, wenn man einen Raum betritt, in dem es riecht, tritt bereits binnen weniger Minuten ein „Gewöhnungseffekt" ein, der Mensch nimmt die Gerüche häufig nicht mehr wahr.

Innenraumluftverunreinigungen in Schweden (Referent: Lindvall)

Man nimmt an, daß in Schweden etwa 200.000–400.000 Personen erhöhten Radonkonzentrationen ausgesetzt sind. Radon dürfte, so der Referent, demnach noch vor dem Passivrauchen, dem Sick-Building-Syndrom sowie den durch Tierhaare und Hausstaubmilben etc. bedingten Allergien das bedeutsamste Innenraumluftproblem in Schweden darstellen. Mehrere Hunderttausend Menschen weisen umweltbedingte Allergien auf. Etwa 400.000–500.000 Personen beschweren sich regelmäßig über das Raumklima in Gebäuden. Ein „typisch" schwedisches Problem ist auch, daß die Gebäude wegen der im Vergleich zu Mitteleuropa strengeren Winter in der Regel aufwendig gegen Wärmeverluste isoliert sind und damit der natürliche Luftaustausch bei geschlossenen Fenstern deutlich reduziert ist. Etwa 10% der Gebäude weisen Feuchteschäden auf, was wiederum bei unzureichender Lüftung das Wachstum von Schimmelpilzen begünstigt.

Eine Fortsetzung der WaBoLu-Innenraumtage für das Jahr 2000 ist geplant. Der Termin wird rechtzeitig bekanntgegeben.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 948–953 © Springer-Verlag 1999

Für Sie Gelesen: Internationale Fachliteratur

♦ Untersuchungen zur Interferon-Resistenz des Hepatitis-C-Virus

Interferon kann die virale Replikation auf vielfältige Weise hemmen. Zu den Mechanismen der Interferonwirkung gehören beispielsweise die Freisetzung von Zytokinen und die Induktion zellulärer Proteine wie 2', 5'-Oligoadenylat-Synthetasen, Phosphodiesterase, MxA-Protein und Proteinkinase R (PKR) [1]. Die PKR wird durch doppelsträngige, virale RNA aktiviert und kann nach einer Autophosphorylierung ihrerseits den eukaryotischen Initiationsfaktor 2 (eIF2) phosphorylieren, was zu einer Inhibition der zellulären Proteinsynthese und damit zu einer Hemmung der viralen Replikation führt (Abb. 1). Zwei kürzlich erschienene Untersuchungen beschäftigen sich mit der Interaktion zwischen der PKR und einzelnen Proteinen des Hepatitis-C-Virus (HCV) [2, 3].

Auf dem Hüllprotein E2 des HCV findet sich ein kurzer, zwölf Aminosäuren langer Abschnitt, der eine starke Homologie zu den Phosphorylierungsstellen sowohl der PKR wie des eIF2 aufweist. Interessanterweise sind diese Übereinstimmungen bei den häufig Interferon-resistenten HCV-Isolaten des Genotyps 1 ausgeprägter nachweisbar als bei den meist Interferon-sensitiven HCV-Genotypen 2 und 3 (Abb. 1). Taylor und Mitarbeiter [2] konnten zeigen, daß HCV E2 über den erwähnten, zwölf Aminosäuren langen Abschnitt an die PKR bindet und durch diese Anlagerung die PKR-vermittelte Phosphorylierung des Histons H2a in vitro verhindert. Die Hemmung der PKR-Aktivität durch HCV E2 bewirkte in transfizierten Zellen eine verstärkte Proteinbiosynthese, die allerdings nur durch E2-Proteine mit HCV-Genotyp 1-Sequenzen auslösbar war. Transfektions-Experimente mit Hefezellen bestätigten diese Beobachtungen. Es ist daher davon auszugehen, daß HCV E2-Proteine von Genotyp 1-Isolaten an die PKR binden und deren Aktivität herabsetzen. Hierin könnte eine mögliche Erklärung für die weitgehende Interferon-Resistenz gerade des HCV-Genotypen 1 liegen.

Auch das Nichtstrukturprotein 5A (NS5A) des HCV interagiert mit der PKR [4]. Um den möglichen Zusammenhang zwischen einer NS5A-vermittelten Interferonresistenz und dem antiapoptotischen sowie onkogenen Potential des HCV zu untersuchen, exprimierten Gale und Mitarbeiter [3] verschiedene NS5A-Konstrukte in Zell-Linien: zwei der verwandten HCV-Genotyp 1-Isolate stammten von Patienten, die zuvor nicht auf eine Interferon-Monotherapie angesprochen hatten. Die beiden anderen Konstrukte waren gleichsam Interferon-sensitiv. Ihnen fehlte entweder die gesamte sogenannte „interferon sensitivity determining region" (ISDR) des NS5A-Proteins oder sie wiesen in diesem Abschnitt entsprechende Mutationen auf, die ein Ansprechen auf Interferon bedingten. Da zur Vermehrung des HCV bislang kein geeignetes Zellkultursystem zur Verfügung steht, untersuchten die Autoren den Einfluß der HCV NS5A-Proteine auf die virale Replikation, indem sie die stabil mit NS5 A transfizierten Zell-Linien hilfsweise mit dem Vesiculo-Stomatitis-Virus (VSV) infizierten. Das VSV kann die PKR nicht blockieren und ist daher auf dem über die PKR vermittelten Weg gegen Interferon sensitiv. Als indirektes Maß der VSV-Replikation diente die durch ^{35}S-Methionin-Cystein-Markierung erfaßte Synthese des 29 kDa VSV-Matrix-Proteins. Interferon α führte in VSV-infizierten Zell-Linien, die mit den beiden sozusagen Interferon-sensitiven NS5A-Konstrukten transfiziert waren, zu einer signifikanten Reduktion der VSV-Replikation. Demgegenüber ließ sich die VSV-Matrix-Protein-Synthese durch Interferon nicht verringern, wenn die Zell-Linien HCV NS5 A aus den Interferon-resistenten Patienten-Isolaten exprimierten. Die beiden letztgenannten Proteine verhinderten auch den apoptotischen Zell-

Dr. R. Stefan Roß
Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, D-45122 Essen

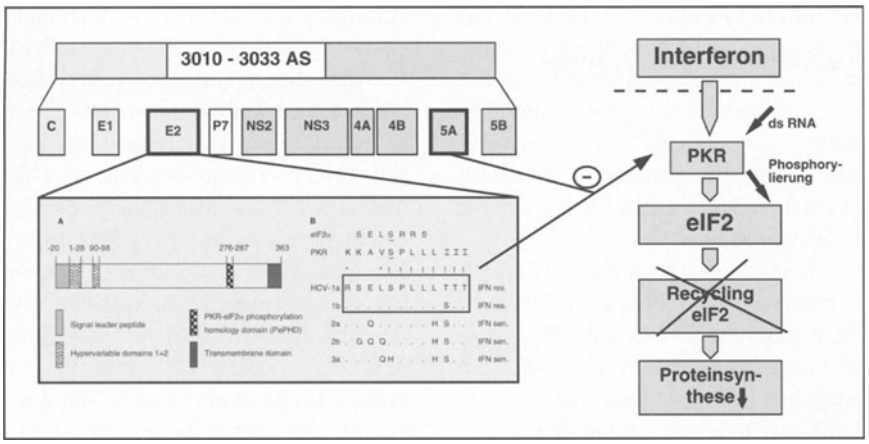


Abb. 1 ▲ **HCV-Genom, virale Proteine und Sequenzhomologie (nach [2]) zwischen der PKR und dem HCV E2, das die PKR-vermittelte Interferonwirkung blockiert**

untergang, wie er normalerweise durch einen doppelsträngigen RNA-Agonisten der PKR hervorgerufen wird. In athymischen Nacktmäusen riefen sie zudem die Bildung solider Tumore hervor. Dies belegt, daß das onkogene Potential des HCV mit der Resistenz des Virus gegen Interferon in Zusammenhang stehen könnte, die durch eine NS5A-vermittelte Hemmung der PKR-Aktivität zustande kommt.

1. Hammer SM, Inouye RT (1997) **Antiviral agents.** In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FD (Hrsg.) Clinical virology. New York: Churchill Livingstone, 185–250
2. Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM (1999) **Inhibition of interferon inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein.** Science 285: 107–110
3. Gale M, Kwieciszewski B, Dosset M, Nakao H, Katze MG (1999) **Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of PKR protein kinase.** J Virol 73: 6506–6516
4. Gale M, Korth MJ, Tang MN, Tan S-L, Hopkins DA, Dever TE, Polyak SJ, Gretch DR, Katze (1999) **Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by nonstructural 5A protein.** Virology 230: 217–227

♦ Erstbeschreibung eines Zellkultur-Systems zur Replikation des Hepatitis-C-Virus

Untersuchungen zur Replikation des Hepatitis-C-Virus (HCV) wie auch die Prüfung eventuell gegen dieses Virus wirksamer Substanzen wurden bislang dadurch außerordentlich erschwert, daß man HCV nicht ausreichend in Zellkulturen vermehren konnte und als Tiermodell allein Schimpansen zur Verfügung standen. In einer vielbeachteten Publikation stellte die Gruppe um Bartenschlager vom Mainzer Institut für Virologie jetzt erstmals ein effizientes In-vitro-Replikationssystem für HCV vor.

Die Autoren etablierten zunächst einen „full-length"-Klon, der das komplette Genom eines HCV-Genotyp 1-Isolats enthielt, und transfizierten mit Transkripten dieses Klons verschiedene Zellinien und primäre Hepatozyten. Da sich im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen in keiner der transfizierten Kulturen eine signifikante HCV-Replikation nachweisen ließ, konstruierte man in einem zweiten Schritt sogenannte „Replicons", die lediglich auf Zellen mit replizierendem HCV eine Resistenz gegen das Antibiotikum Neomycin übertrugen und so eine Selektion möglich machten. Jedes der „Replicons" bestand aus einem definierten Abschnitt der 5'-untranslatierten Region des HCV, dem erwähnten Neomycin-Phosphotransferase-Gen, der IRES des Encephalomyocarditis-Virus, den HCV Nichtstrukturproteinen (NS) 2 bis 5B, bzw. 3 bis 5B sowie schließlich der 3'-untranslatierten Region des HCV-Genoms. Nach Transfektion einer humanen Hepatom-Zell-Linie (HuH 7) mit In-vitro-Transkripten dieser „Replicons" entstanden Neomycin-resistente Klone, die nach Sub-Passage auf HCV RNA und eventuell integrierte Plasmid-DNA untersucht wurden. Es zeigte sich, daß jede Zelle etwa 1 000 bis 5 000 HCV RNA-Moleküle enthielt und die Neomycinresistenz der Zellen tatsächlich durch die HCV RNA-"Replicons" und nicht etwa durch integrierte Plasmid-DNA bedingt war. Die Bildung der HCV-RNA-Moleküle erfolgte über NS5B als RNA-abhängige RNA-Polymerase, wie Experimente mit Actinomycin D zeigten. Durch Markierung mit ^{35}S-Methionin-Cystein und anschließende Immunpräzipitation gelang zudem die Darstellung der einzelnen HCV-Proteine.

Damit liegt erstmals ein effizientes HCV-Zellkultur-System vor, das zukünftig Studien zur HCV-Replikation und Pathogenese ebenso wie Wirksamkeitsprüfungen antiviraler Substanzen ermöglichen wird.

Lohmann V, Körner F, Koch J-O, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R (1999) **Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line.** Science 285: 110–113

Dr. R. Stefan Roß
Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, D-45122 Essen

♦ HIV-Superinfektion im HIV-2/Makaken-Modell

Die Entstehung von HIV-"Mosaikviren", die sich aus Elementen verschiedener HIV-Subtypen zusammensetzen, ist ein Beleg dafür, daß es in vivo Doppelinfektionen mit unterschiedlichen Virusvarianten geben muß. Es ist allerdings unklar, unter welchen Bedingungen solche Doppelinfektionen stattfinden können.

Im HIV-2/Makakenmodell wurden Versuchstiere sowohl gleichzeitig als auch im Abstand von zwei, vier,acht, zwölf, 14 und 72 Wochen gegenüber zwei

unterschiedlichen HIV-2-Varianten exponiert. Eine Doppelinfektion mit beiden Varianten konnte etabliert werden, wenn die Exposition gleichzeitig oder kurz hintereinander (d.h. nach zwei bis zu vier Wochen) erfolgte. Wenn eine Variante sich erst einmal etabliert hatte (d.h. nach acht Wochen oder länger), war eine Superinfektion zumindest auf intravenösem Wege nicht mehr möglich. Auch in entnommenem Lymphknotengewebe konnte die Virusvariante, die zur Superinfektion verwendet wurde, nicht nachgewiesen werden.

Der Mechanismus des Schutzes bleibt vorerst unklar. Schutz vor einer Superinfektion korrelierte nicht mit dem Antikörpertiter oder dem Titer neutralisierender Antikörper. In Zellkultur genommene und in vitro aktivierte Blutlymphozyten der Versuchstiere waren bei den in vivo geschützten Tieren superinfizierbar, auch in Gegenwart von CD8-positiven Lymphozyten. Eine Depletion der CD8-Lymphozyten aus der Zellkultur führte jedoch zu einer deutlichen Zunahme der Replikation der Virusvariante, mit der die primäre Infektion erfolgt war.

In einer Reihe von Versuchen verschiedener Gruppen hat sich gezeigt, daß die Resistenz gegenüber einer Superinfektion und die Zeitspanne, innerhalb derer sich eine solche Resistenz entwickelt, von der Replikationsfähigkeit des zur primären Infektion verwendeten Virus abhängt: je stärker dieses Virus repliziert, desto eher entwickelt sich ein ausgeprägter Schutz vor einer Superinfektion, je schwächer das primäre Virus ist, desto länger dauert es, bis sich ein Schutz vor Superinfektion entwickelt. Bei den hier beschriebenen Versuchen wurden virulente, keine attenuierten Virusvarianten zur primären Infektion benutzt, was den relativ schnell erreichten Schutz vor einer Superinfektion erklärt.

Es wurde nicht untersucht, ob Versuchstiere, die aufgrund ihrer primären Infektion bereits einen Immundefekt entwickelt hatten, wieder suszeptibel für eine Superinfektion wurden, was ein Indiz dafür darstellen würde, daß der Schutzmechanismus immunvermittelt ist. Alternativ zu einem durch das Immunsystem vermittelten Schutz kommt als Erklärung für die Resistenz gegenüber einer Superinfektion theoretisch auch in Frage, daß das primäre Virus die potentiellen Zielzellen bereits „besetzt" hat. Die In-vitro-Superinfektionsversuche sprechen zwar gegen diese Erklärung, schließen sie aber nicht definitiv aus.

Ein interessanter, aufgrund der kleinen Versuchstierzahlen aber statistisch nicht signifikanter Effekt der Doppelinfektion bestand in der im Vergleich zur einfachen Infektion schnelleren Erkrankung der Tiere. Während bei den Superinfektions-resistenten Tieren im Mittel vier Jahre zwischen Infektion und Tod lagen, waren es bei den superinfizierten nur 2,4 Jahre.

Otten RA, Ellenberger DL, Adams DR, Fridlund CA, Jackson E, Pieniazek D, Rayfield MA (1999) **Identification of a window period for susceptibility to dual infection with two distinct human immunodeficiency virus type 2 isolates in a *Macaca nemestrina* (pig-tailed macaque) model.** J Inf Dis 180: 673–684

♦ Geschlechtsdifferenzen hinsichtlich Viruslast

Untersuchungen, die sich mit geschlechtsspezifischen Differenzen hinsichtlich der Höhe der HI-Viruslast und der Geschwindigkeit der Krankheitsentwicklung beschäftigen, gelangen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Da es sich bei den meisten entsprechenden Studien um Querschnittsuntersuchungen handelt, bei denen der Zeitpunkt der Infektion nicht bekannt ist, ist die Interpretation geschlechtsspezifischer Unterschiede schwierig.

Im Rahmen einer Langzeitkohortenstudie bei – überwiegend afroamerikanischen – Drogengebrauchern wurde der Verlauf der Viruslast bei männlichen und weiblichen Teilnehmern verglichen, die im Verlauf der Studie serokonvertiert waren. In Form einer Fall-Kontrollstudie wurde der Viruslastverlauf zum einen bei 24 Teilnehmern (14 Männern, zehn Frauen) verglichen, die im Beobachtungszeitraum AIDS entwickelten (=Fälle), zum anderen bei 47 Teilnehmern (37 Männern, zehn Frauen), die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht an AIDS erkrankt waren (=Kontrollen).

Zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern bestanden keine auffälligen Differenzen hinsichtlich ethnischer Zugehörigkeit, Alter, aktuellem Drogenkonsum, Zeitpunkt der ersten Viruslast- und CD4-Zellzahlbestimmung nach dem wahrscheinlichen Infektionstermin. Bei den „Fällen" betrug die durchschnittliche Infektionsdauer bis zur AIDS-Erkrankung bei den Frauen 51,1 Monate, bei den Männern 51,4 Monate; die Zeitspanne zwischen AIDS-Diagnose und Tod betrug bei Frauen 72,6, bei Männern 59,1 Monate (Unterschied statistisch nicht signifikant). Auch AIDS-definierende Diagnosen sowie Art und Dauer antiretroviraler Therapie unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

Die durchschnittliche Viruslast bei den „Fällen" lag bei Männern sechsmal höher als bei Frauen. Während bei den männlichen „Fällen" die durchschnittliche Viruslast erkennbar höher war als bei den männlichen „Kontrollen", war ein solcher Unterschied bei den weiblichen „Fällen" und „Kontrollen" nicht feststellbar. Im Zeitverlauf fällt auf, daß die anfänglich bei Frauen niedrigere Viruslast schneller ansteigt als bei den Männern. Bei den „Fällen" hatte die Viruslast bei den Frauen etwa fünf Jahre nach Serokonversion dasselbe Niveau erreicht wie bei den Männern, bei den „Kontrollen" nach ca. sieben Jahren.

Dieser unterschiedliche Verlauf bedeutet, daß bei Frauen die Viruslast nach der Serokonversion eine geringere prognostische Wertigkeit besitzt als bei Männern. Über die Ursache der Geschlechtsunterschiede besteht keine Klarheit: hormonelle Unterschiede könnten eine Rolle spielen, die entweder direkt die Virusreplikation beeinflussen, oder die Effektivität zellulärer und/oder humoraler Immunmechanismen. Die Befunde müssen allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht interpretiert werden und sollten nach Möglichkeit in anderen Studien und bei anderen Studienpopulationen überprüft werden.

Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC (1999) **Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters.** J Inf Dis 180: 666–672

♦ Nebenwirkungen von Nukleosidanaloga

Zidovudin (AZT) wurde als erstes Nukleosidanalogon 1987 zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Seit zwölf Jahren stellen damit Nukleosidanaloga ein wichtiges und unverzichtbares Element der antiretroviralen Therapie dar. Als Nebenwirkungen der Therapie mit Nukleosidanaloga sind gastrointestinale Beschwerden, Knochenmarksdepression, Myopathien, Neuropathien, Pankreatitiden und – allerdings selten – Laktatazidosen bekannt. Ein erheblicher Anteil der Nebenwirkungen wird auf toxische Effekte der Nukleosidanaloga auf die Mitochondrien, die „Kraftwerke" der Zellen zurückgeführt: Nukleosidanaloga hemmen nicht nur die virale Reverse Transkriptase, sondern auch die mitochondriale DNS-Polymerase γ. Diese Nebenwirkungen sind an sich seit Jahren bekannt, so daß es doch etwas überrascht, wenn jetzt in diesem Zusammenhang neue Vermutungen und Hypothesen auftauchen [1].

Es sind zwei Bereiche, in denen toxische Wirkungen der Nukleosidanaloga auf die Mitochondrien als Ursache von unerwünschten Therapiewirkungen diskutiert werden: beim Lipodystrophie-Syndrom und bei einem Syndrom mit mitochondrialen Funktionsstörungen, neurologischen Symptomen und Entwicklungsstörungen, welches bei Kindern beschrieben wird, die perinatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren.

Lipodystrophie-Syndrom und Mitochondrien

Als Ursache des Lipodystrophie-Syndroms bei HIV-Patienten galten zunächst die Protease-Inhibitoren. Vermutet wurden Wechselwirkungen der Protease-Inhibitoren mit körpereigenen Proteinen, die im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Anlaß für diese Vermutung gaben Sequenzhomologien zwischen den Protease-Inhibitoren und diesen Proteinen. Während dieser Mechanismus bislang experimentell weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden konnte, ist mittlerweile klar, daß Protease-Inhibitoren jedenfalls nicht die einzigen Auslöser des Lipodystrophie-Syndroms sein können. In einer Reihe von Untersuchungen [2] wird mittlerweile das Auftreten von Lipodystrophien bei Patienten beschrieben, die nie mit Protease-Inhibitoren behandelt wurden. Die Tatsache, daß Lipodystrophien erst mit dem Einsatz von Protease-Inhibitoren auffällig wurden, mag zum einen mit den längeren Überlebenszeiten aufgrund der wirksameren Therapie zusammenhängen, zum anderen ist aber auch denkbar, daß das „Lipodystrophie-Syndrom" Ergebnis einer Kombination von Effekten ist, die durch unterschiedliche Substanzklassen wie Protease-Inhibitoren und Nukleosidanaloga ausgelöst werden und sich eventuell gegenseitig verstärken.

Die These, daß Lipodystrophie etwas mit der Nukleosidanaloga-induzierten Mitochondrienschädigung zu tun haben könnte, stützt sich auf Ähnlichkeiten mit seltenen Syndromen wie der Multiplen Symmetrischen Lipomatose (MSL) oder der Launois-Bensaude Adenolipomatose [3]. Bei diesen Erkrankungen kommt es, ähnlich wie bei der HAART-assoziierten Lipodystrophie, zu einer Atrophie des peripheren subkutanen Fettgewebes und einer symmetrischen Akkumulation von Fettgewebe im Nacken und an der Schulter (sog. Büffelnacken), nicht aber, wie bei HIV-Patienten, zu einer intraabdominellen Fettanreicherung. Ein Zusammenhang zwischen MSL und Mitochondrien wird vermutet, weil MSL-Patienten sehr häufig auch an peripheren Neuropathien leiden und weil in einigen Untersuchungen Punktmutationen und Deletionen in der mitochondrialen DNS beschrieben wurden. Die ausgeprägten Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel werden dadurch erklärt, daß das „braune" Fettgewebe einen besonders hohen Stoffwechsel und eine hohe Konzentration von Mitochondrien aufweist.

Mitochondriale Dysfunktion bei Nukleosidanaloga-exponierten Kindern

Seitdem eine amerikanisch-französische Studie 1993 zeigte, daß eine Zidovudintherapie in der Schwangerschaft, unter der Geburt und in den ersten Lebenswochen des Neugeborenen die Rate der HIV-Übertragung von einer infizierten Mutter auf das Kind um etwa zwei Drittel senken kann, ist die Therapie HIV-infizierter Schwangerer mit Zidovudin in den Industriestaaten der Behandlungsstandard. Zusätzliche Studien in Industrie- und Entwicklungsländern haben unterdessen gezeigt, daß auch bei Verkürzung der ursprünglich empfohlenen Behandlungsdauer (ab der 14. Schwangerschaftswoche bis sechs Wochen nach Geburt) vergleichbar gute Ergebnisse erzielt werden können. Die akuten Kurzzeitnebenwirkungen der Zidovudingabe für das Kind, v.a. die Entwicklung einer Anämie, sind tolerabel und reversibel. Von Anfang an bestand jedoch auch die Sorge, daß die Gabe von Nukleosidanaloga während der Schwangerschaft zu Entwicklungsstörungen und -schäden sowie zu Langzeitfolgen im Sinne einer Karzinogenese führen könnte. In einigen Ländern wie den USA und Frankreich (aufgrund fehlender Finanzierung bislang nicht in Deutschland) wurden daher Langzeit-Follow-up-Studien zur regelmäßigen Nachuntersuchung Nukleosidanaloga-exponierter Kinder begonnen.

Eine Auswertung nach fünfjähriger Follow-up-Dauer wurde vor kurzem veröffentlicht und zeigte keine auffälligen Entwicklungsstörungen [4]. Im Rahmen einer französischen Studie, in der eine Kombinationsbehandlung mit Zidovudin + Lamivudin ab der 32. Schwangerschaftswoche zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung geprüft wurde, fielen beim Follow-up der Kinder jedoch zwei Todesfälle bei nicht HIV-infizierten Kindern auf. Klinisch waren die Kinder durch neurologische Störungen aufgefallen, weitergehende Untersuchungen erbrachten Hinweise auf mitochondriale Funktionsstörungen (u.a. Laktatazidose). Derartige Störungen werden normalerweise in einer Häufigkeit von etwa 1 auf

20 000 Neugeborene beobachtet; zwei Fälle innerhalb einer relativ kleinen Phase II-Studie gaben daher Anlaß aufzumerken. Die gezielte weitere Suche innerhalb des französischen epidemiologischen Netzwerkes zur Untersuchung von Mutter-Kind-Übertragungen machte sechs weitere Fälle ausfindig, die zwar eine unterschiedliche klinische Symptomatik aufwiesen, aber alle labormedizinische und z.T. histologische Zeichen einer Mitochondrien-Dysfunktion zeigten [5]. Keines der Kinder war HIV-infiziert und keines wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung noch mit Nukleosidanaloga behandelt (die Behandlung war bei allen spätestens sechs Wochen nach der Geburt beendet worden). Bei der nachträglichen Analyse der oben erwähnten fünfjährigen Follow-up-Studie fanden sich unter 107 in die Auswertung eingeschlossenen ebenfalls drei Kinder mit unerklärten Herz- und Augenbeschwerden, die eventuell mit Mitochondrien-Fehlfunktionen zusammenhängen könnten.

Die Beobachtungen bedürfen der weiteren Untersuchung und weisen eindringlich auf die Bedeutung einer Langzeit-Nachbeobachtung der Nukleosidanaloga-exponierten Kinder hin. Die Empfehlung zum Einsatz von Zidovudin für die Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung bleibt angesichts des Nutzen-Risiko-Verhältnisses weiterhin gültig (Reduktion des Übertragungsrisikos von ca. 24% auf ca. 8% gegenüber einem Nebenwirkungsrisiko von – nach bisheriger Kenntnis – 0,1% Mortalität und 0,4% Morbidität).

Die deutschen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft sehen, wenn nicht eine Therapie aus mütterlicher Indikation erfolgt, eine relativ kurze Zidovudin-Behandlung vor (ab 32. Schwangerschaftswoche bis zwei bis vier Wochen nach Geburt), kombiniert mit einer Kaiserschnittentbindung möglichst am wehenfreien Uterus, womit eine Übertragungsrate von deutlich unter 2% erreicht werden kann. Ähnlich niedrige Übertragungsraten können zwar auch durch antiretrovirale Kombinationstherapien unter Verzicht auf eine Kaiserschnittentbindung erreicht werden, aber angesichts eines potentiell höheren Risikos medikamentenbedingter Nebenwirkungen erscheint das bisherige Vorgehen ratsamer.

Eine Alternative zu den Nukleosidanaloga könnten nicht-nukleosidale RT-Inhibitoren wie Nevirapin darstellen. Durch eine ultrakurze Prophylaxe mit Nevirapin (eine Dosis für die Mutter vor der Geburt, eine Dosis für das Kind nach der Geburt) konnte in einer afrikanischen Studie die HIV-Übertragungsrate auf 13% halbiert werden. Um zu ähnlich niedrigen Übertragungsraten wie unter der derzeitigen Standardtherapie zu gelangen, müßte die Behandlungsdauer mit Nevirapin allerdings verlängert werden, was eventuell ebenfalls mit Nebenwirkungen verbunden sein könnte. Entsprechende Studien müssen daher abgewartet werden.

1. Morris AA, Carr A (1999) **HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria?** Lancet 354: 1046–1047
2. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, et al. (1999) **A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy.** AIDS 13: 1359–1367
3. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P (1999) **(Hypothesis) Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy.** Lancet 354: 1112–1115
4. Culane M, Foweler MG, Lee SS, et al. (1999) **Lack of long term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women.** JAMA 281: 151–157
5. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, et al. (1999) **Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues.** Lancet 354: 1084–1089

♦ Neuer zellulärer Resistenzmechanismus für Nukleosidanaloga entdeckt

Für die Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie werden bisher in erster Linie Resistenzmutationen an den viralen Enzymen Reverse Transkriptase bzw. Protease verantwortlich gemacht. Es gibt jedoch Fälle, wo die fehlende klinische Wirksamkeit einer Therapie weder durch das Vorliegen von Resistenzmutationen, noch durch eine ungenügende Compliance erklärt werden kann. Als eine weitere Erklärungsmöglichkeit kommen zelluläre Resistenzen in Frage, wie sie z.B. aus der Krebs-Chemotherapie bekannt sind. Bei der zellulären Resistenz entwickeln Zellen die Fähigkeit, sich vor Effekten von Medikamenten u.a. dadurch zu schützen, daß sie aktive Transportmechanismen ausbilden oder verstärken, mit Hilfe derer die intrazelluläre Konzentration der Medikamente reduziert werden kann. Für die Protease-Inhibitoren könnte das sog. P-Glykoprotein eine derartige Funktion erfüllen [1], für die Nukleosidanaloga wird jetzt aber ebenfalls ein Multi-Drug-Resistenzgen, das MRP4, beschrieben [2]. Eine Überexpression der MRP4-mRNS in Zellen hat eine verstärkte Ausschleusung von Nukleosidanaloga aus den entsprechenden Zellen zur Folge. Für eine klinische Relevanz dieser zunächst an Zellkulturen gemachten Beobachtung spricht, daß – bei bislang allerdings kleinen Untersuchungszahlen – erhebliche Unterschiede hinsichtlich der MRP4-Expression in Blutlymphozyten zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Probanden gefunden werden können. Weitergehende Untersuchungen laufen derzeit.

1. Profit L, Eagling VA, Back DJ (1999) **Modulation of P-glycoprotein function in human lymphocytes and Caco-2 cell monolayers by HIV-1 protease inhibitors.** AIDS 13: 1623–1627
2. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, Kumar A, Fridland A (1999) **MRP4: a previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs.** Nature Med 5: 1048–1051

♦ Neue Erkenntnisse zum Effekt von HIV-Nef in Makrophagen

Zu den ungeklärten Fragen der HIV-Pathogenese gehört u.a., warum zu Beginn einer Infektion Virusvarianten dominieren, die den CCR-5-Rezeptor verwenden (sog. Makrophagen-trope Viren), obwohl normalerweise wahrscheinlich sowohl CCR-5- als auch CXCR-4-trope Varianten übertragen werden. Neue Untersuchungsergebnisse zur Rolle des Nef-Proteins von HIV in Makrophagen liefern hierzu jetzt eine plausible Erklärung.

Die Untersuchungen ergaben, daß die Produktion des Nef-Proteins in HIV-infizierten Makrophagen diese zur Produktion der Chemokine MIP-1α und MIP-1β sowie eines weiteren, bislang noch nicht identifizierten löslichen Faktors anregt. Die Chemokin-Produktion wirkt als chemotaktisches Signal auf T-Lymphozyten, die dadurch angelockt werden. Das vergrößert die Wahrscheinlichkeit, daß HIV, welches von dem Makrophagen produziert wird, auf eine weitere Zielzelle trifft. Allerdings befindet sich die Mehrzahl der Lymphozyten normalerweise in einem nicht-aktivierten Zustand und HIV kann solche ruhenden Lymphozyten nicht produktiv infizieren. Der durch Nef induzierte, noch nicht identifizierte lösliche Makrophagenfaktor gelangt hier ins Spiel. Dieser Faktor vermag ruhende T-Lymphozyten zu aktivieren, die damit als Zielzelle für die weitere HIV-Replikation zur Verfügung stehen. Nef führt nach diesen Ergebnissen also nicht direkt zur Aktivierung von Lymphozyten, wie auch bereits vermutet wurde, sondern indirekt durch die Induktion eines Aktivierungssignals in Makrophagen.

Die essentielle Rolle des CCR-5-Rezeptors für die HIV-Infektion erklärt sich demnach daraus, daß nur CCR-5-trope Virusvarianten in der Lage sind, Makrophagen zu infizieren. Die Infektion von Makrophagen ist aber in der Regel notwendig, um über die beschriebenen Mechanismen eine ausreichend hohe Replikationsrate in den T-Lymphozyten zu erreichen.

Nef, dessen Funktionsweise zunächst vernachlässigt wurde, da es in Zellkultur zur Aufrechterhaltung der HIV-Replikation nicht notwendig erschien, besitzt also anscheinend gleich mehrere wichtige Funktionen:

- die Herunterregulierung der Expression des CD4-Rezeptors auf infizierten Zellen, welche störende Interaktionen zwischen dem aus der Zelle ausgeschleusten, frisch produzierten Virus und den CD4-Rezeptoren auf der Oberfläche vermeiden hilft,
- die Herunterregulierung der Expression von MHC-Klasse-I-Antigenen auf der Zelloberfläche, die infizierte Zellen für zytotoxische Killerzellen schlechter sichtbar macht,
- sowie die Induktion der Produktion von Chemokinen und eines Lymphozyten-Aktivierungssignals in Makrophagen, die eine effiziente Weitergabe und Produktion von Virus in neuen Wirtszellen ermöglicht.

Swingler S, Mann A, Jacqué J-M, Brichacek B, et al. (1999) **HIV-1 Nef mediates lymphocyte chemotaxis and activation by infected macrophages.** Nature Med 5: 997–1003

HIV-Protease-Inhibitoren hemmen auch eine Candida albicans-Protease

Die vorteilhafte Wirkung von HIV-Protease-Inhibitoren auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen bei AIDS-Patienten wird im wesentlichen auf die Immunrekonstitution unter hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapien zurückgeführt. In-vitro und in-vivo-Untersuchungen legen allerdings nahe, daß HIV-Protease-Inhibitoren auch einen spezifischen inhibierenden Effekt auf die sekretorische Aspartyl-Protease von Candida albicans ausüben können und damit direkt Wachstum und Pathogenität dieses bei immundefizienten Patienten häufig Infektionen verursachenden Pilzes beeinflussen. Die inhibierende Wirkung ist dosisabhängig, wird durch therapeutisch zur HIV-Behandlung notwendige Konzentrationen erreicht und ist in ihrer Stärke dem Effekt von Fluconazol vergleichbar.

Cassone A, De Bernardis F, Torosantucci A, et al. (1999) **In vitro and in vivo anticandidal activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors.** J Inf Dis 180: 448–453

F. Hofmann

Die Pest in Sankt Urban

Marburg: Verlag im Kilian, 1999. 240 S., (ISBN 3–932091–39–6), DM 34,-

Der Journalist Klaus Bauler infiziert sich während einer Recherche in Südostasien durch Flohstiche mit der Pest. Nach der Rückkehr in sein Heimatdorf im Schwarzwald bricht die Erkrankung aus. Kurze Zeit später stirbt er – ebenso wie der behandelnde Arzt und dessen Geliebte. Im Mittelpunkt der Geschichte steht der Amtsarzt des Schwarzwaldkreises und seine Kollegen in Stockholm; denn auch die langjährige Freundin des Journalisten wird infiziert, kehrt in ihr Heimatland Schweden zurück und bricht in der vollbesetzten U-Bahn zusammen.

Die Geschichte packt jeden an der Epidemiologie interessierten Leser, und sie könnte so tatsächlich passieren. Ermittlungen, Umgebungsuntersuchungen, Durchführung des Bundes-Seuchengesetzes? Vertraute Termini für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im öffentlichen Gesundheitsdienst. Schon deshalb ist das Buch eigentlich Pflichtlektüre für diesen Leserkreis. Aber der Autor zeichnet auch Menschen aus der Sicht eines Arztes: als Kollegen, als Patienten, mit Rückenschmerzen und Suchtproblemen. Spätestens da wird deutlich, daß Friedrich Hofmann seine Leidenschaft für die Arbeitsmedizin nicht verleugnen kann.

Schriftstellernde Ärzte schreiben gern unter einem Pseudonym (man denke an Samuel Shem und seinen Kultroman „House of God").

Diesen Luxus leistet sich der Autor, heute Professor für Arbeitsmedizin in Wuppertal, nicht und erzählt von seiner Liebe zu Freiburg und dem Schwarzwald mit manchmal durchaus alemannischen Redewendungen. Ob der Erzählstil gut oder schlecht ist, bleibt Literaturkritikern vorbehalten.

Jedenfalls ist das Buch spannend und kann Medizinern wie Laien auf einen Langstreckenflug, im Urlaub oder als Bettlektüre empfohlen werden. Ein Roman eben – aber die Geschichte könnte sich tatsächlich so ereignen.

A. Nassauer (Berlin)

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 954–958 © Springer-Verlag 1999

Empfehlungen

Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen

Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI

1 Einleitung

Parallel zur steigenden Bedeutung von *Staphylococcus aureus* als Erreger nosokomialer Infektionen hat sich die Resistenzsituation gegenüber einer Reihe von Antibiotika deutlich und zunehmend verschlechtert. Die Methicillinresistenz von *S. aureus*, d.h. die Unempfindlichkeit des Erregers gegenüber sog. staphylokokkenwirksamen penicillinasefesten Penicillinen (Isoxazolylpenicilline), stellt gegenwärtig den für die klinische Praxis besonders problematischen Resistenzmechanismus dar. Die Methicillin (Oxacillin)-resistenten *S. aureus* (MRSA, ORSA)-Stämme sind nicht nur gegenüber allen β-Laktamantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) resistent, sondern zeigen in der Regel auch das Phänomen der Multiresistenz, d.h. einer Unempfindlichkeit gegenüber Substanzen mehrerer Antibiotikaklassen. Hierdurch werden Therapiemöglichkeiten von MRSA-Infektionen entscheidend eingeschränkt, und MRSA-Infektionen werden zu einem signifikanten Risikofaktor für betroffene Patienten [1]. Eine Ausbreitung der gegenwärtig insbesondere in Japan und den USA beobachteten MRSA-Stämme mit zusätzlich verminderter Glykopeptidempfindlichkeit (Vancomycin-intermediate *S. aureus*=VISA) würde die Beherrschbarkeit von MRSA-Infektionen durch Wegfall der therapeutischen Glykopeptid-Option entscheidend limitieren [2, 3].

Die intrinsische Methicillinresistenz beruht auf der im Bakterienchromosom integrierten Methicillinresistenz-Determinante mit dem mecA-Gen, das für ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein (PBP) kodiert. Dieses sog. PBP2a (PBP2') bedingt durch seine erniedrigte Affinität zu den β-Laktamantibiotika das phänotypische Korrelat der Methicillinresistenz [4]. Der Nachweis des mecA-Gens mittels molekularbiologischen Methoden (z.B. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)) bestätigt in Zweifelsfällen den MRSA-Charakter eines *S. aureus*-Isolates.

Weltweit stellen MRSA-Infektionen ein eskalierendes Problem in stationären Einrichtungen dar. Neben Ländern mit kaum noch beherrschbarer MRSA-Situation (u.a. Japan, USA, Spanien, Italien, Frankreich, England), die einen Anteil von 20 bis 60 % MRSA aufweisen, sind die Länder hervorzuheben, die infolge strikter Kontroll- und Präventionsstrategien ihre MRSA-Inzidenzen auf wenige Prozent beschränken konnten (Niederlande, skandinavische Länder) [5]. Für Deutschland läßt sich anhand zweier multizentrischer Studien mit *S. aureus*-Isolaten vom Ende der achtziger bzw. Anfang der neunziger Jahre verglichen mit Daten des Jahres 1995 eine bedenkliche Zunahme der MRSA-Inzidenz von 3,7% bzw. 1,7% auf 8,0% belegen [6, 7, 8]. Bereits weitaus höhere Inzidenzraten von 10,4% bzw. 13,5% zeigen sich bei gesonderter Betrachtung der *S. aureus*-Isolate aus intensivmedizinischen Bereichen [6, 7].

Staphylococcus aureus besitzt Bedeutung sowohl als wichtiger Verursacher von außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen (u.a. Endokarditis, hämatogene Osteomyelitis, Pneumonie) als auch insbesondere von nosokomialen Infektionen. Man trifft ihn jedoch auch in der physiologischen Hautflora des Menschen an, wobei er hier vorrangig den Nasenvorhof kolonisiert. Etwa 20% der Bevölkerung sind ständig und ca. 60% intermittierend mit *S. aureus* kolonisiert. Ausgehend vom Vestibulum nasi kann der Erreger sich auf andere Bereiche der Haut (Hände!, Axilla, Perinealregion u.a.) und Schleimhäute (Rachen u.a.) ausbreiten. MRSA werden somit vor allem aus dem Nasen-Rachen-Raum des kolonisierten/infizierten Patienten übertragen; weitere Infektionsquellen sind die intertriginösen Hautbereiche, Atemwegssekrete, Wundsekrete und bei Bakteriämien auch das Blut [9, 10].

Die besondere krankenhaushygienische Situation im Zusammenhang mit dem Auftreten von MRSA ist charakterisiert durch die vorrangige Übertragung von MRSA über die Hände des medizinischen Personals, die Möglichkeit einer monatelangen Persistenz bei nasaler Kolonisation bzw. bei Infektionen mit diesem Erreger sowie durch die hohe Umweltresistenz von *S. aureus*. Der Erreger besitzt eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Trockenheit und Wärme und ist in der unbelebten Umgebung (z.B. Kittel, Luft, Oberflächen von Geräten, Instrumenten, Pflegeartikel, Krankenhausinventar etc.) bis zu Monaten lebensfähig [11].

Die entscheidenden Maßnahmen zur Kontrolle der MRSA-Situation umfassen:

- frühzeitige Erkennung und Verifizierung von MRSA-Stämmen
- konsequente (Kohorten-)Isolierung MRSA-kolonisierter/-infizierter Patienten
- umfassende Information und Schulung des Personals
- strikte Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen (Händedesinfektion! u.a.)
- Eradikation der nasalen MRSA-Besiedlung

Die weitestmögliche Vermeidung invasiv-diagnostischer und operativer (insbesondere elektiver) Eingriffe sowie die Minimierung von Verlegungen und Transporten bilden weitere Konsequenzen für den Umgang mit MRSA-Patienten. Nur durch rechtzeitige und angemessene Maßnahmen zur Infektionskontrolle lassen sich Übertragungen von MRSA verhindern, Ausbrüche mit MRSA begrenzen bzw. die Entstehung endemischer Situationen abwenden sowie nicht zuletzt auch zusätzliche Kosten für die betroffenen Einrichtungen vermeiden [12–15].

Die nachfolgenden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut zur Prävention von MRSA-Übertragungen geben detaillierte Hinweise zum Umgang mit MRSA in medizinischen Einrichtungen. Die Einteilung der Empfehlungen erfolgte nach Kategorien [16].

2 Allgemeine Hinweise (Kategorie I B)

- Das medizinische und sonstige Personal medizinischer Einrichtungen ist hinsichtlich der Bedeutung und des Umgangs mit MRSA-kolonisierten bzw. -infizierten Patienten zu schulen, und das Einhalten allgemeiner und spezieller Hygienemaßnahmen ist zu kontrollieren.
- Bei begründetem Verdacht oder Nachweis einer MRSA-Kolonisation bzw. -Infektion sind der Krankenhaushygieniker und das hygienebeauftragte Personal sowie die Leitung der jeweiligen medizinischen Einrichtung umgehend zu informieren.
- Voraussetzung für ein optimales MRSA-Management ist der enge Kontakt zu infektiologisch erfahrenen Ärzten.

3 Räumlich-funktionelle Anforderungen an die Unterbringung von MRSA-Patienten (Kategorie I B)

- Mit MRSA-kolonisierte bzw. -infizierte Patienten müssen räumlich getrennt von anderen Patienten untergebracht werden, möglichst in Zimmern mit eigener Naßzelle und einem Vorraum mit Schleusenfunktion. Die Türen sind geschlossen zu halten.
- Eine gemeinsame Unterbringung mehrerer Patienten mit MRSA ist möglich (Kohortenisolierung).

4 Schutz vor Kontamination (Kategorie I B)

- Die Regeln der Händehygiene (auch bei Benutzung von Einmalhandschuhen) sind strikt einzuhalten (s. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Anlage 5.1 „Händehygiene) [17].
- Beim Betreten des Patientenzimmers ist ein Kittelwechsel vorzunehmen und der Mund-Nasen-Schutz anzulegen. Der ausschließlich für den Umgang mit MRSA-Patienten reservierte Schutzkittel muß im Zimmer oder im Vorraum verbleiben und wird spätestens zum Schichtende in geeignete Wäschesäcke entsorgt. Der Mund-Nasen-Schutz ist zum Schutz des Personals anzulegen. Er ist beim Verlassen des Zimmers im Patientenzimmer oder im Vorraum als Abfall zu entsorgen.
- Einmalhandschuhe sind erforderlich bei möglichem Kontakt mit kontaminierten Materialien, Gegenständen, Geräten und Instrumenten. Sie sind vor dem Betreten des Patientenzimmers anzuziehen und beim Verlassen des Zimmers im Patientenzimmer oder im Vorraum als Abfall zu entsorgen.
- Besucher und stationsfremdes Personal müssen auf die Einhaltung der notwendigen Schutzmaßnahmen hingewiesen werden. Bei Bedarf sind diesen Personen die Maßnahmen zu erläutern.
- Transporte bzw. Verlegungen innerhalb und außerhalb der Station bzw. Einrichtung sind zu vermeiden und auf Fälle mit strenger Indikation zu beschränken (s. Ziffer 11 und 12).

5 Desinfektion und Reinigung (Kategorie I B)

- Eine mindestens tägliche Flächendesinfektion (Wischdesinfektion) ist für die patientennahen Bereiche (Bettgestell, Nachttisch, Naßbereich, Türgriffe u.ä.) erforderlich, bei Bedarf ist sie auf weitere kontaminationsgefährdete Flächen auszudehnen (s. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Anlage 6.12 [17] „Hausreinigung und Flächendesinfektion“).
- Alle Kontaktflächen von am Patienten benutzten Geräten (z.B. Köpfe von Ultraschallgeräten, EKG-Elektroden und -Kabel) müssen nach dem Einsatz sowie vor dem Entfernen aus dem Zimmer mit Mitteln der Liste der DGHM wischdesinfiziert werden.
- Stethoskope, Thermometer u.ä. sind patientenbezogen zu verwenden und unmittelbar nach dem Gebrauch zu desinfizieren.
- Alle am Patienten benutzten Instrumente (Scheren, Klemmen usw.) werden der Desinfektion zugeführt. Bei zentraler Desinfektion muß der Transport in geschlossenen Behältnissen erfolgen.
- Das Geschirr wird routinemäßig gereinigt (es empfiehlt sich die Verwen-

dung von Reinigungsautomaten) oder entsorgt.

- Wäsche und Textilien der MRSA-Patienten werden im Patientenzimmer oder im Vorraum in geeigneten Wäschesäcken gesammelt und entsorgt. Das Waschen erfolgt mit einem anerkannten Wäschedesinfektionsverfahren entsprechend DGHM- oder RKI-Richtlinie [18, 20].

6 Abfallentsorgung (Kategorie I B)

MRSA-haltiges Material sowie Abfälle, die mit MRSA kontaminiert sein können, sind als Abfall der Gruppe B zu entsorgen. Die Entsorgung erfolgt laut Hygieneplan, spätestens aber am Ende einer Arbeitsschicht (Merkblatt über die Vermeidung und die Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes [17, 20]).

7 Eingriffe am Patienten (Kategorie I B)

- Notwendige diagnostische und kleinere therapeutische Eingriffe sollten, soweit vertretbar, im Patientenzimmer durchgeführt werden.
- Elektive und invasiv-diagnostische Eingriffe sollten möglichst vermieden werden.
- Operative Eingriffe an MRSA-kolonisierten bzw. -infizierten Patienten sollten wie Operationen der Gruppe C gehandhabt werden und sind in den dafür vorgesehenen Operationseinheiten durchzuführen. Bei Operationsabteilungen, die über keine derartige Einheit verfügen, sollte der OP-Plan so gestaltet werden, daß Eingriffe an MRSA-kolonisierten oder -infizierten Patienten jeweils am Ende des OP-Programms durchgeführt werden. In jedem Fall müssen unmittelbar nach dem Eingriff die Desinfektionsmaßnahmen entsprechend der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, s. Anlage 5.1 und 4.3.3 „Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen operativen Eingriffen" [17] durchgeführt werden.

8 Screening (Kategorie I B)

- Eine routinemäßige Untersuchung von Patienten oder vom medizinischen Personal auf MRSA ist nicht notwendig.
- Ein Screening bei Patienten (Abstriche der Nasenvorhöfe und ggf. des Rachens, der Perinealregion und von Wunden) sollte durchgeführt werden
  - bei Wiederaufnahme mit bekannter MRSA-Anamnese,
  - bei Aufnahme und Verlegungen aus Einrichtungen mit bekanntem endemischen bzw. vermutlichem MRSA-Vorkommen; wie z.B. aus Brandverletztenzentren, Dialyseeinrichtungen, Pflegeheimen und aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz (z.B. süd- und osteuropäische Länder, USA, Japan, England).
- Bei gehäuftem Nachweis von MRSA bei mehreren Patienten (>2), die in einem räumlichen und zeitlichen Zusammenhang stehen, ist eine Genotypisierung (z.B. mittels Pulsfeldgelelektrophorese) anzustreben. Bei klonaler Identität sollte ein Screening mittels Abstriche der Nasenvorhöfe und des Rachens aller Patienten der betroffenen Behandlungseinheit sowie des medizinischen Personals, das unmittelbar Kontakt zu den MRSA-Patienten hat, erfolgen.

9 Sanierung von MRSA-Trägern

9.1 Patienten (Kategorie I B)

- Bei Besiedlung eines Patienten mit MRSA sollte die Sanierung mit solchen antibakteriellen Wirkstoffen vorgenommen werden, deren klinische Wirksamkeit für diese Anwendung nachgewiesen ist.
- Zur Sanierung einer nasalen MRSA-Besiedlung ist die Applikation von Mupirocin-Nasensalbe (dreimal täglich über mindestens drei Tage in beide Nasenvorhöfe) zu empfehlen. Eine nasale Sanierung reduziert in der Regel auch die Kolonisation an anderen Körperstellen.
- Alternativ, insbesondere bei einer Mupirocinresistenz, können Präparate mit antiseptischen Wirkstoffen oder anderen lokal applizierbaren Antibiotika mit nachgewiesener Wirksamkeit (z. B. Bacitracin) eingesetzt werden.
- Zur Sanierung einer Besiedlung der Haut mit MRSA sind bei intakter Haut antiseptisch wirkende Seifen und Lösungen mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Ganzkörperwaschung unter Einschluß der Haare zu empfehlen.
- Zur Verhinderung von Rekolonisierungen ist während der Sanierungsmaßnahmen ein täglicher Wechsel von Bettwäsche, Bekleidung und Utensilien der Körperpflege (Waschlappen u.ä.), insbesondere nach antiseptischer Ganzkörperwaschung, durchzuführen. Persönliche Gegenstände (Brillen, Rasierer, Zahnbürsten etc.) sind im Zimmer zu belassen und zu desinfizieren bzw. auszutauschen.

9.2 Personal (Kategorie II)

- MRSA-Träger unter dem Personal sollten bis zur nachgewiesenen Sanierung keine Patienten behandeln und pflegen. Bei MRSA-Besiedlung ist eine Sanierung (s. 9.1) zu empfehlen.
- Zur Erfolgskontrolle der Sanierung sind frühestens drei Tage nach Abschluß der Sanierungsmaßnahmen je nach Lokalisation entsprechende Kontrollabstriche vorzunehmen. Wird in diesen Kontrollabstrichen kein MRSA mehr nachgewiesen, ist eine Aufnahme der Tätigkeit in der direkten Patientenbetreuung wieder möglich. Weitere Kontrollen sind nach zehn Tagen, einem Monat und drei Monaten nach Therapieende zu veranlassen.

10 Aufhebung der Isolierung (Kategorie I B)

Für MRSA-kolonisierte bzw. -infizierte Patienten kann die Isolierung aufgehoben werden, wenn frühestens drei Tage nach Abschluß der Behandlung an drei aufeinanderfolgenden Tagen MRSA-negative Abstriche den Sanierungserfolg bestätigen.

11 Maßnahmen bei Verlegungen und Transporten innerhalb des Krankenhauses (Kategorie I B)

- Transporte von Patienten mit MRSA sollten auf Erkrankungsfälle mit strenger Indikation beschränkt werden.
- Die Zieleinrichtung ist über die MRSA-Besiedlung/Infektion bei dem Patienten vorab zu informieren, um erforderliche Schutzmaßnahmen veranlassen zu können.
- Wenn möglich, sollte unmittelbar vor dem Transport ein antiseptisches Baden oder Waschen des Patienten, inklusive Haarwäsche, erfolgen.
- Der Transport sollte möglichst als Einzeltransport mit frischer Bett- bzw. Körperwäsche oder Abdeckung erfolgen.
- Wundinfektionen oder Läsionen sind dicht abzudecken.
- Patienten mit nasopharyngealer Besiedlung müssen einen Mund-Nasen-Schutz tragen.
- Transportpersonal und Personal der Funktionsabteilungen müssen bei engem Kontakt zu MRSA-Patienten einen frischen Schutzkittel und Handschuhe anlegen und nach Kontakt mit MRSA-Patienten die Hände desinfizieren. Die verwendeten Schutzkittel und Handschuhe sind nach diesem Transport bzw. Kontakt zu Patienten sachgerecht zu entsorgen.
- Ein Kontakt des MRSA-Patienten zu anderen Patienten ist zu vermeiden.
- Behandlungs- bzw. Untersuchungsmaßnahmen für MRSA-Patienten sollten möglichst an das Ende des Tagesprogrammes gelegt werden, Kontaktflächen sind anschließend zu desinfizieren (s. Ziffer 5).
- Unmittelbar nach dem Transport sind alle Kontaktflächen des Transportgerätes bzw. Transportfahrzeuges zu desinfizieren (s. Ziffer 5).

12 Zusätzliche Maßnahmen bei der Verlegung in andere Krankenhäuser bzw. Einrichtungen (Kategorie I B)

- Jede Verlegung von MRSA-Patienten sollte nur bei sehr strenger und begründeter Indikationsstellung veranlaßt werden.
- Die Zieleinrichtung ist vor der Verlegung von MRSA-Patienten über die Besiedlung/Infektion mit MRSA zu informieren. In den Begleitunterlagen muß der MRSA-Befund vermerkt sein, und diese sind entsprechend eindeutig zu markieren. Insbesondere sind Informationen über aktuelle MRSA-Screening-Befunde des Patienten zu übermitteln.
- Wird ein MRSA erst bei Aufnahme in der Zieleinrichtung festgestellt, ist auch die Einrichtung zu informieren, in der sich der Patient zuvor befand.
- Die hygienischen Anforderungen beim Transport von MRSA-Patienten sind zu beachten.
- Bei nasaler bzw. oropharyngealer Besiedlung des Patienten mit MRSA sollte die Sanierung mit einem antibakteriellen Wirkstoff vorgenommen werden, dessen klinische Wirksamkeit für diese Anwendung nachgewiesen ist (s. Ziffer 9.1).
- Bei zu erwartenden Direktkontakten mit MRSA-Patienten sind vom Begleitpersonal Einmal-Handschuhe und Schutzkittel zu tragen (s. Ziffer 4).
- Bei Aufnahme in der Zieleinrichtung muß der Patient räumlich isoliert werden, bis weitere Kontrolluntersuchungen auf MRSA-Besiedlung negativ sind. In größeren Einrichtungen mit bereits endemischem Vorkommen von MRSA kommt statt der Einzel- auch eine Kohortenisolierung in Betracht (s. Ziffer 3 und 10).
- Nach dem Transport ist eine hygienische Händedesinfektion des Begleitpersonals zwingend erforderlich (s. Ziffer 4).
- Bei Aufnahme bzw. Wiederaufnahme bekannter MRSA-Patienten sind diese zunächst zu isolieren, und es sind Untersuchungen auf MRSA durchzuführen. Die Isolierung ist bis zum Ausschluß einer Kolonisation bzw. Infektion mit MRSA aufrechtzuerhalten (s. Ziffer 3 und 10).

13 Maßnahmen bei der Entlassung (Kategorie I B)

- Patienten sollten dann entlassen werden, wenn ihr klinischer Zustand es zuläßt, ggf. auch trotz MRSA-Kolonisation.
- Der weiterbehandelnde Arzt muß vorab informiert und sollte beraten werden, welche weiteren hygienischen Maßnahmen sinnvoll und ggf. zu veranlassen sind.
- Die Patienten sollten aufgeklärt werden, daß kein Risiko für gesunde Kontaktpersonen besteht (gefährdet sind z.B. Kontaktpersonen mit offenen Wunden oder ekzematöser Haut, Immunsupprimierte). Die Aushändigung eines Informationsblatts wird empfohlen (s. Anlage).

Diese Empfehlung wurde im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin in einer Arbeitsgruppe bearbeitet von G. Peters (Leiter der Arbeitsgruppe), K. Becker, F. Kipp (Münster); vom RKI: D. Heuck, A. Nassauer, G. Unger, W. Witte.

Literatur

1. Peters G, Becker K (1996) **Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Drugs 52 [Suppl] 2: 50–54
2. Hiramatsu K (1998) **Vancomycin resistance in staphylococci.** Drug Resistance Updates 1: 135–150
3. Robert Koch-Institut (1998) **Erstes Auftreten von MRSA mit verminderter Glykopeptidresistenz in Deutschland nachgewiesen.** Epidemiologisches Bulletin 18: 123
4. Berger-Bächi B (1994) **Expression of resistance to methicillin.** Trends Microbiol 2: 389–393
5. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I (1994) **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 50–55
6. Voss A, Machka K, Lenz W, Milatovic D (1992) **Vorkommen, Häufigkeit und Resistenzverhalten von Methicillin-Oxacillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen in Deutschland.** Dtsch Med Wochenschr 117: 1907–1912
7. Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C (1997) **Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals.** Clin Microbiol Infect 3: 414–422

8. Kresken M, Hafner D (1996) **Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa.** Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995. Chemother J 5: 225–230
9. Boyce JM (1995) **Strategies for controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitals.** J Chemother 7 [Suppl 3]: 81–85
10. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) **Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.** Clin Microbiol Rev 10: 505–520
11. Heuck D, Braulke C, Lauf H, Witte W (1995) **Analysen und Schlußfolgerungen zur epidemischen Verbreitung von Methicillin-resistenten S. aureus.** Zentralbl Hyg Umweltmed 198: 57–71
12. Heuck D, Witte W (1994) **Maßnahmen zur Verhütung von MRSA-Übertragungen – eine Empfehlung aus epidemiologischer Sicht.** Chemother J 3: 61–65
13. Working Party Report (1998) **Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals.** Report of a combined working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. J Hosp Infect 39: 253–290
14. Casewell MW (1995) **New threats to the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** J Hosp Infect 30 [Suppl]: 465–471
15. von Eiff C, Becker K, Peters G (1998) **Verhalten beim Auftreten von methicillinresistenten Staphylococcus-aureus- und glykopeptidresistenten Enterokokken-Stämmen.** Hyg Med 23: 354–359
16. Exner M, Kistemann Th, Unger G, Hansis M, Nassauer A (1999) **Zukünftige Präventions- und Kontrollstrategien in der Krankenhaushygiene.** Hyg Med 7/8: 280–303
17. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, Loseblattsammlung (einschl. Anlagen) (1998) Robert Koch-Institut Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, bzw. Nachdruck-Veröffentlichungen im Bundesgesundhbl.
18. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (Stand 1.1.1999) **Liste der von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie als wirksam befundenen Desinfektionsverfahren.** mhp-Verlag, Wiesbaden
19. Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren. z.Z. 13. Ausgabe (Stand 15.6.1997) und Nachträge. Robert Koch-Institut
20. Länder-Arbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) (1992) **Merkblatt über die Vermeidung und Entsorgung von Abfällen aus öffentlichen und privaten Einrichtungen des Gesundheitsdienstes.** Bundesgesundhbl 35 (Sonderheft): 30–38

Empfehlungen

Informationsblatt für MRSA-Patienten

Name des Patienten:
Datum:

Während Ihres Krankenhausaufenthaltes wurde bei Ihnen eine Besiedlung mit einem Bakterium, das als MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus) bezeichnet wird, festgestellt. Die bloße Besiedlung mit diesem Bakterium ist kein Problem für Sie. Es besteht jedoch die Gefahr, daß diese Bakterien von Ihrer Haut oder Nasenschleimhaut in eine Wunde und darüber in Ihren Körper gelangen. Dabei kann es zu einer Infektion durch diese MRSA kommen. Ebenso ist es möglich, daß diese Bakterien auch auf andere Personen (Krankenhauspatienten und Personen mit vorgeschädigter Haut) übertragen werden und dort Infektionen auslösen. Aus diesen Gründen möchten wir Sie bitten, die folgenden Anweisungen zu befolgen, um Ihre Besiedlung mit MRSA zu beenden.
Ihren Hausarzt werden wir über Ihre MRSA-Besiedlung informieren. Er wird Ihnen falls erforderlich die nötigen antibakteriellen und desinfizierenden Präparate, die wir ggf. Ihnen vorerst nach Hause mitgeben, weiterverschreiben bzw. die bakteriologischen Kontrolluntersuchungen zum Ausschluß Ihrer MRSA-Besiedlung veranlassen.

Anwendung antibakterieller und desinfizierender Präparate

Nasensalbe: Turixin®
dreimal täglich für ... Tage mit einem Wattetupfer oder dem kleinen Finger eine streichholzkopfgroße Menge in jedes Nasenloch verbringen. Danach die Nase zusammendrücken und anschließend zwischen Daumen und Zeigefinger massieren. Anschließend ist eine Desinfektion der Hände vorzunehmen!

Hände-Desinfektionsmittel:
Antiseptische Seife:
Antiseptisches Shampoo:

Bitte benutzen Sie im täglichen Gebrauch diese antiseptischen, desinfizierenden Mittel anstatt der sonst üblichen Körperreinigungsmittel. Nach ihrer Anwendung sollte immer mit reichlich Wasser nachgespült werden. Sollte es dennoch zu Hautunverträglichkeiten kommen, so verständigen Sie sogleich Ihren Hausarzt. Nach dem Baden oder Duschen einschließlich Haarwäsche ist jeweils ein frisches Handtuch sowie frische Unterwäsche und Bettwäsche zu verwenden. Die ausgewechselte Unter- und Bettwäsche ist dann einem thermischen (80 bis 90°C) oder chemothermischen Waschverfahren zu unterziehen. Handtücher und Waschlappen sowie sonstige Hygieneartikel sollten Sie ausschließlich für Ihren persönlichen Gebrauch verwenden. Sie sind täglich zu erneuern, bzw. es sind Einmalgebrauchsartikel zu verwenden.

Bedeutung Ihrer Besiedlung für häusliche Kontaktpersonen

Das Bakterium MRSA stellt für gesunde Personen im ambulanten und häuslichen Bereich keine Gefahr dar; mit diesen Personen können Sie alltägliche soziale Kontakte pflegen.
Lediglich bei Kontaktpersonen mit offenen Wunden oder Hautekzemen kann es zu einer Infektion mit MRSA kommen. Daher sollten mit Ihnen möglichst innige Berührungskontakte während der Zeit Ihres MRSA-Trägertums vermieden werden. Das gleiche Verhalten gilt für den Umgang mit Personen des häuslichen Milieus, die beruflich Pflegedienste am Patienten in einem Krankenhaus versehen.

H. Becher, K. Steindorf, J. Wahrendorf
Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen

Berlin, Bielefeld, München: Erich Schmidt, 1995. Reihe UBA, Berichte 7/95, 323 S., (ISBN 3-503-03901-5), DM 86,-

Das mehr als 300 Seiten umfassende Buch stellt eine breite Auswahl statistischer Methoden vor, die bei der Auswertung epidemiologischer Studien zur Anwendung kommen können. Schwerpunkt des Berichtes ist das statistisch anspruchsvolle Vorgehen bei der Modellierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen aus diesen Daten und die Darstellung von Methoden, die zur Abbildung der Ergebnisse auf die populationsbezogenen Parameter Unit Risk und Loss-of-Lifetime führen.

Wer bereits über ein fundiertes Grundwissen in Statistik verfügt und seine mathematisch-statistischen Kenntnisse auf dem Gebiet der Epidemiologie umsetzen will, für den wird die Lektüre dieses Berichtes sicher von großem Nutzen sein. Hinweise auf weiterführende hauptsächlich englischsprachige Literatur finden sich an geeigneter Stelle und ermöglichen so einen perfekten Einstieg in die modernen statistischen Methoden der Epidemiologie.

Der Bericht gewinnt an Lebendigkeit durch die Vielzahl von praktischen Beispielen aus selbst durchgeführten epidemiologischen Studien und Originaldaten von Fremdstudien. Über Auswertungsstrategien und Modellierungen von Dosis-Wirkungsbeziehungen hinaus werden an Hand dieser Beispiele auch Fragen zur Anlage und zur Durchführung epidemiologischer Studien erörtert, die auch den epidemiologisch interessierten Leser ansprechen, der weniger mathematisch-statistisch orientiert ist. Das gilt gleichermaßen auch für Einschätzungen zur Wertigkeit von Ergebnissen epidemiologischer Studien in Anlehnung an die von Bradford-Hill entwickelten Kriterien über ursächliche Zusammenhänge. Die Anwendungsbeispiele betreffen Themen wie Nitrat im Trinkwasser und Hirntumoren; Rauchen, Alkoholkonsum und Kehlkopfkrebs; Rauchen, Passivrauchen und Lungenkrebs; Risikofaktoren und regionale Unterschiede zum Magenkrebs; Risikoabschätzungen zur Verunreinigungen der allgemeinen Atemluft mit Dioxin, zu einer geplanten Industrieanlage und zum Lungenkrebsrisiko durch Arsen- und Radonexposition nach Ableitung aus Kohortenstudien beruflich Exponierter sowie eine Risikoabschätzung zu künstlichen Mineralfasern (Asbest-Ersatzstoffe) auf Grundlage von epidemiologischen und tierexperimentellen Studien. Daß bei dieser Fülle von Beispielen nicht alle Aspekte zum jeweiligen Thema erschöpfend diskutiert werden können, ist selbstverständlich. An Literaturhinweisen zur Vertiefung der Thematik fehlt es nicht.

Man hätte sich allenfalls wünschen können, daß der hochinteressante Inhalt dieses ausgesprochen nützlichen Buches auch einen ihm angemesseneren Rahmen erhalten hätte.

J. Bertz (Berlin)

Gesundheitsberichterstattung für Deutschland

Das Robert Koch-Institut führt in Kooperation mit dem Statistischen Bundesamt die Gesundheitsberichterstattung für Deutschland durch, um verlässliche Informationsgrundlagen für Politik, Öffentlichkeit und Wissenschaft zur Verfügung zu stellen. Dazu werden Beiträge zu aktuellen Themen erstellt.

Da für die Bearbeitung der einzelnen Themen unterschiedliche Spezialkenntnisse erforderlich sind, sollen als Verfasser jeweils ausgewiesene Fachleute oder Institutionen gewonnen werden.

Das Robert Koch-Institut sucht deshalb Interessenten für die Bearbeitung folgender Themen:

- Gesundheit von Kindern und Jugendlichen
- Gesundheitsförderung und Gesundheitsgefährdung durch Heimtierhaltung
- Schlafstörungen
- Hörstörungen und Tinnitus
- Hautkrebs
- Depression

Interessenbekundungen sind bis zum 31.1.2000 erbeten. Nähere Informationen über Themen, Verfahren und Terminplanung der Berichterstellung können unter folgender Adresse angefordert werden:

Robert Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung, General-Pape-Str. 62-64, 12101 Berlin

Für Rückfragen stehen Ihnen Herr Dr. Rüdiger Fock (030/4547-3400) oder Herr Dr. Thomas Ziese (030/4547-3306) zur Verfügung.

P. A. Reichart und H. R Gelderblom
Die HIV-Infektion und ihre oralen Manifestationen – Virologische Grundlagen, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte im zahnärztlichen Handeln.

Offenbach am Main: Hoechst Marion Roussel, 132 S., div. Abb. und Tab., 1998. DM 39,-

Die HIV-Infektion manifestiert sich häufig mit Symptomen an Haut und Schleimhäuten, und jeder Zahnarzt in Deutschland muß damit rechnen, daß sich unter seinen Patienten auch solche mit einer HIV-Infektion befinden. Zugleich gibt es unter Zahnärzten, wie auch bei anderen invasiv und operativ tätigen ärztlichen Berufsgruppen, noch immer z.T. erhebliche Berührungsängste gegenüber HIV-Infizierten, die sich in meist ineffektiven und wenig hilfreichen Diskriminierungstendenzen niederschlagen.

Das Buch „Die HIV-Infektion und ihre oralen Manifestationen" vermittelt auf ca. 130 Seiten zum einen einen guten Überblick über das aktuelle Wissen zur HIV-Infektion, zum anderen beschäftigt es sich mit den oralen Manifestationen der HIV-Erkrankung, den therapeutischen Aspekten des zahnärztlichen Handelns und den Fragen der Schutzmaßnahmen und Hygiene in der zahnärztlichen Praxis. Es zeichnet sich besonders aus durch anschauliche und informative Illustrationen – insbesondere die fotografischen Abbildungen der oralen Manifestationen sind von ausgezeichneter Qualität. Die beiden Autoren, der Virologe Hans Gelderblom und der Zahnarzt Peter Reichart, sind ausgewiesene Experten auf ihrem Gebiet, und sie sind in der Lage, ihr umfangreiches Wissen verständlich zu vermitteln. Besonders zu empfehlen sind die Kapitel zu den virologischen Grundlagen und zur Diagnostik der HIV-Infektion (Hans Gelderblom) sowie die Abschnitte, die sich mit den oralen Manifestationen der HIV-Erkrankung, den therapeutischen Aspekten im zahnärztlichen Handeln und den Schutzmaßnahmen in der Zahnarztpraxis (Peter Reichart) befassen. Einen guten Überblick bieten auch die Abschnitte zur Klinik der HIV-Infektion und zu den therapeutischen Ansätzen, wobei zu berücksichtigen ist, daß den Darstellungen der Erkenntnisstand von Mitte 1997 zugrunde liegt. Angesichts der rasanten Entwicklungen im Bereich der HIV-Therapie entsprechen daher nicht mehr alle Aussagen dem heute aktuellen Stand – ein kaum vermeidbares Problem, wenn man in einem derart dynamischen Forschungsbereich publiziert. In der ersten Hälfte des Jahres 1997 herrschte im Therapiebereich noch die „Vancouver-Euphorie" vor, und die medikamentöse Eradikation der HIV-Infektion wurde noch als realistische Möglichkeit diskutiert.

Hier würde man aufgrund der weiteren Erfahrungen der letzten zwei Jahre heute sicher vorsichtigere und zurückhaltendere Formulierungen bevorzugen. Da das Buch sich aber in erster Linie nicht an den primären HIV-Schwerpunktarzt wendet, sondern an den bestenfalls mitbehandelnden Zahnarzt, fällt die in diesem Bereich mangelnde Aktualität nicht allzusehr ins Gewicht. Etwas ärgerlicher für den Rezensenten sind hingegen kleinere Ungenauigkeiten im Kapitel zur Epidemiologie der HIV-Infektion, auf die er hinzuweisen sich insbesondere deshalb verpflichtet fühlt, weil er namentlich im Vorspann als Lieferant epidemiologischer Daten genannt wird. Unglücklich ist beispielsweise eine Gegenüberstellung der der WHO gemeldeten AIDS-Inzidenzen in verschiedenen Ländern und Regionen, ohne deutlicher auf die Problematik der unterschiedlichen Genauigkeit der offiziellen Statistiken hinzuweisen. Die Beschreibung der unterschiedlichen HIV-Übertragungsmuster ist nicht ganz korrekt (so läßt sich z. B. Thailand heute kaum noch als Land mit nur geringer Inzidenz bezeichnen), Erklärungen für Variationen zwischen den Ländern z. T. eher spekulativ. Mißverständlich ist auch eine Angabe im Abschnitt „HIV-Epidemie in Deutschland", in dem Zahlen aus dem AIDS-Fallregister wiedergegeben werden und wo von einer exponentiellen Zunahme der Fälle um 6500 im Jahre 1984 die Rede ist, ohne daß klar wird, daß es sich bei dieser Zahl nicht um AIDS-Fälle, sondern um HIV-Infektionen handelt. Ähnlich ungeschickt ist eine Formulierung im Abschnitt über „Prognosen für die globale Entwicklung ...", in der auf ein Steigen der HIV-Prävalenzrate in den USA von 7 auf 9 % hingewiesen wird „das auf ungeschützten Verkehr bei homo- und bisexuellen Männern im Alter von 17 bis 22 Jahren zurückgeführt wurde". Es wird hier nicht klar, daß es sich um eine Prävalenzsteigerung bei jungen homosexuellen Männern in einer lokalen Studie handelt, nicht um eine landesweite Prävalenzzunahme in der gesamten Bevölkerung. Ärgerlich sind solche mißverständlichen Formulierungen und Darstellungen vor allem deshalb, weil sie leicht vermeidbar wären, indem man den ja durchaus vorhandenen epidemiologischen Sachverstand von Kollegen nutzt.

Insgesamt fallen die hier recht detailliert dargestellten Kritikpunkte aber nicht sehr stark ins Gewicht, berücksichtigt man Adressatenkreis und Intention des Buches. Was den zahnärztlichen Bereich angeht, gehört dieses Buch nach Überzeugung des Rezensenten im deutschen Sprachraum derzeit zum Besten, was zu haben ist und das Preis-Leistungs-Verhältnis dieses von Hoechst Marion Roussel gesponsorten Buches läßt kaum zu wünschen übrig. Nicht nur Zahnärzte, die sich über die HIV-Infektion informieren wollen, sondern auch andere Fachrichtungen, die mit Erkrankungen der Mundhöhle konfrontiert werden und HIV-Behandler, die sich zu oralen Manifestationen der HIV-Erkrankung fortbilden wollen, werden von diesem Buch profitieren können.

U. Marcus (Berlin)

Bundesgesundheitsblatt

Jahrgang 42 • Heft 12 • Dezember 1999

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Deutsche Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) 962

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Bundesweite Erhebung zum mikrobiologischen Status von frischen streichfähigen Mettwürsten 965

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV 967

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes
Stoffmonographie – Pentachlorphenol. Gemeinsame Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA) zum Thema 968

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes
Anforderungen an Trinkwasserressourcen zum Schutz der Trinkwassergewinnung. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes 969

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes
Einstufung wassergefährdender Stoffe 970

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts
Hepatitis C – Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte 971

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts
Biologische Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen. Stellungnahme der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) 975

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 962–964 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Deutsche Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL)

Die von den für die amtliche Lebensmittelüberwachung zuständigen obersten Landesbehörden unter Mitwirkung des Bundesministeriums für Gesundheit gebildete Koordinierungsstelle für Laboreignungsprüfungen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung (DKLL) veröffentlicht für das Jahr 2000 nachstehende Liste mit Angeboten über Laborvergleichsuntersuchungen für Zwecke des Art. 3 der Richtlinie 93/99/EWG über zusätzliche Maßnahmen im Bereich der amtlichen Lebensmittelüberwachung. Diese Liste wird erstmalig veröffentlicht, ist deshalb noch kurz und enthält für viele Analyten und Probenarten Lücken, z.B. Vergleichsversuche für den Nachweis der Lebensmittelbestrahlung, der gentechnischen Veränderung von Lebensmitteln, für Bedarfsgegenstände, für Wasser, Mikrobiologie und Radioaktivitätsmessungen. Die DKLL ist bestrebt, diese und weitere Angebotslücken zu füllen.

Es wird hervorgehoben, daß die Liste auf dem Markt angebotene Versuche unvollständig wiedergibt und auch Versuche anderer Anbieter, die den Anforderungen des international harmonisierten Protokolls für die Eignungsprüfung analytischer Laboratorien entsprechen, für den Zweck von Art. 3 der Richtlinie 93/99/EWG geeignet sind.

Neben der Füllung von Angebotslücken hat die DKLL das Ziel, die Qualität von Vergleichsuntersuchungen zu verbessern. Zu diesem Zweck fordert die DKLL die Anwender der in der Liste enthaltenen Vergleichsuntersuchungen eindringlich auf, ihr Mitteilung über Schwierigkeiten bei der Anwendung von Vergleichsuntersuchungen zu machen (z.B. über fragwürdige angenommene wahre Werte, nicht praxisrelevante Konzentrationen von Analyten u.ä.), damit eine Rückkoppelung mit den Anbietern vorgenommen werden kann.

Für das Jahr 2001 werden die Anbieter gebeten, ihre Angebotsliste bei der DKLL-Geschäftsstelle im BgVV mit den im Anhang 1 der Bekanntmachung (Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 1999, 42: 282–284) geforderten Angaben für Eignungsprüfungssysteme bis zum 31. Juli 2000 einzureichen.

Matrix	Analyten	Termine	Veranstalter	Kosten
Bier	Alkohol, wirklicher Extrakt, relative Dichte, Stammwürze	Februar 2000	CVUA	keine
Eistee	Coffein, Theophyllin, Theobromin	September 2000	CVUA	keine
kosm. Mittel	Wasserstoffperoxid	Mai 2000	CVUA	keine
Obst, fruchth. Masse	zugelassene Lebensmittelfarbstoffe; Azofarbstoffe	März 2000	CVUA	keine
Ölsaaten (z.B. Mohn, Nüsse)	Blei, Cadmium	November 2000	CVUA	keine
PVC	monomeres Vinylchlorid	Oktober 2000	CVUA	keine
je 2 Proben:				
tier.Fett/pfl.Speiseöl Mischfetterz.-Fritierfett	PAKs, Tocopherolverteilung, Sterinverteilung, Vit. A und E, Fettsäure-verteilung und Gehalt verschiedener Fettsäuren, Stigmastadien, polare Anteile, polymere Triglyceride, Säurezahl, Buttersäure	15.02.2000 (Anmeldefrist: 31.12.1999)	DGF	300,- DM
Bier	Stammwürze, Alkohol, wirklicher Extrakt, scheinbarer Extrakt, Kohlensäure, Diacetyl, Trübung, Schaumhaltbarkeit, Bierfarbe, pH-Wert, Bitterstoffe, Hefezellzahl u.a.	Jeweils Ende: Februar, Mai, August, Nov.	Doemens	150,- bis 360,- DM
Backware	Asche, Trockenmasse, Fett, Milchfett, Stärke, Rohprotein, Ballaststoffe, Cholesterin	jährlich, 4. Quartal	LVU	160,- DM
Brühwurst	Rohprotein, Pökelstoffe, P-Zahl, SP-Zahl, NPN, Fremdeiweiß, Stärke, evtl. Farbstoffe	jährlich, 1. Quartal	LVU	150,- DM
Fleischware	Fremdeiweiß (qualitativ, teilweise quantitaitv), Tierartenidentifi-zierung	jährlich, 2. Quartal	LVU	180,- DM
Fruchtsaft	relative Dichte, pH-Wert, Gesamtsäure, Asche, Kalium, Phosphat, verschiedene Zucker u.a.	jährlich, 1. Quartal	LVU	200,- DM
Gemüsesaft	Nitrat, Kochsalz, flüchtige Säure, Milchsäure, Alkohol	jährlich, 2. Quartal	LVU	160,- DM
Käse	Trockenmasse, Fett, Fett i.Tr., Wassergehalt in der fettfreien Käsemasse, Phosphat	jährlich, 4. Quartal	LVU	135,- DM
Kindernahrungsmittel	Vitamine B1, B2, B6, A, E	jährlich, 2. Quartal	LVU	150,- DM
Kindernahrungsmittel	Fett, Eiweiß, Trockenmasse, Lactose, Mineralstoffe, Buttersäure	jährlich, 2. Quartal	LVU	175,- DM
Kindernahrungsmittel	Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Eisen	jährlich, 2. Quartal	LVU	150,- DM
Kosmetikum	z.B. org.Säure, Auswahl an Konservierungs- und Farbstoffen (nach Vorgaben AG Kosmetika, GDCh)	jährlich, September	LVU	185,- DM
Mayonnaise	Gesamtsäure, Wasser, Fett, Phosphatid-P2O5, Cholesterin, Berechnung des Eigehaltes	jährlich, 1. Quartal	LVU	160,- DM
Mehl	Trockenmasse, Mineralstoffe, Rohprotein, Stärke, Type	jährlich, 3. Quartal	LVU	135,- DM
Öl	Vorgegebene Liste mit Stoffen aus dem S19-Pflichtstoffspektrum des Monitoringprogramms	jährlich, 3. Quartal	LVU	300,- DM
Sauerkraut	verschiedene Säuren, titrierbare Gesamtsäure, pH-Wert	jährlich, 2. Quartal	LVU	160,- DM
Schokolade	Fett, Milchfett, Gesamtalkaloide, Theobromin, Coffein, Saccharose, Lactose, Trockenmasse	jährlich, 3. Quartal	LVU	185,- DM
Soße für Fischerzeugnisse	Konservierungsstoffe, Süßstoffe, Gesamtsäure, Essigsäure, Milchfett	jährlich, 1. Quartal	LVU	160,- DM
Speiseöl	Fettsäureverteilung, Sterinverteilung, Iodzahl, Säurezahl, Peroxidzahl, Tocopherole	jährlich, 3. Quartal	LVU	200,- DM
Spirituose	Alkoholgehalt, relative Dichte, Gärungsbegleitstoffe	jährlich, 1. Quartal	LVU	190,- DM
Teigware	Wasser, Fett, Rohprotein, Kohlenhydrate, Kochsalz, Cholesterin, Eigehalt	jährlich, 3. Quartal	LVU	160,- DM
Tomatenketchup	pH-Wert, titrierbare Gesamtsäure, verschiedene Säuren, Trocken-masse, ggf. Süßstoffe	jährlich, 1. Quartal	LVU	160,- DM
Weinlösung	Gesamtalkohol, Gesamtextrakt, reduzierende Zucker, relative Dichte, Asche, verschiedene Säuren u.a.	jährlich, Juni	LVU	220,- DM
Butter	Fettfreie Trockenmasse, Wasser, pH-Wert	Januar 2000	muva	225,- DM
Casein	Fett, Wasser, Protein, Asche	Mai 2000	muva	270,- DM
Dessert	Fett, Trockenmasse, Protein	Juni 2000	muva	225,- DM
Frischkäse	Fett, Trockenmasse, Protein	Januar/Mai 2000	muva	245,- DM
Joghurt	Fett, Trockenmasse, Protein	Januar 2000	muva	235,- DM

Fortsetzung von vorheriger Seite

Matrix	Analyten	Termine	Veranstalter	Kosten
Kondensmilch	Fett, Trockenmasse, Protein	März/Sept. 2000	muva	245,- DM
Milch	Fett, Protein, Lactose, Gefrierpunkt	Febr./Sept. 2000	muva	300,- DM
Milchpulver	Fett, Trockenmasse, Protein, Lactose, Asche	April/Sept. 2000	muva	325,- DM
Milchpulverkapseln	E-Coli	Mai/Okt. 2000	muva	165,- DM
Molkenpulver	Trockenmasse, Protein, Lactose, Asche, Nitrat	Juni 2000	muva	345,- DM
Rahm	Fett, Trockenmasse	März/Okt. 2000	muva	200,- DM
Rohmilch	Fett, Protein, Lactose, Gefrierpunkt	Febr./Okt. 2000	muva	300,- DM
Schmelzkäse	Fett, Trockenmasse, Protein, Kochsalz, Lactose. pH-Wert, Nitrat	Mai/Nov. 2000	muva	465,- DM
Schokolade	Fett, Protein, Saccharose, Theobromin	Februar 2000	muva	270,- DM
Sterilmilch	Fett, Protein, Lactose, Gefrierpunkt	Apr./Nov. 2000	muva	300,- DM
Streichfette	Fett, fettfreie Trockenmasse, Wasser, pH-Wert	Oktober 2000	muva	290,- DM

Erläuterungen:
Methoden: Die Methoden sind i.d.R. nicht vorgegeben; Doemens stellt verschiedene Methoden zur Auswahl
Preise: Bei muva können gegen Aufpreis zusätzliche Doppelbestimmungen durchgeführt werden. Doemens hat gestaffelte Preise, je nach Anzahl der gewünschten Parameter und Biersorten

Vollständige Adressen der Anbieter

Anbieter	Adresse	Telefon	Fax
CVUA	Chemisches Landes- u.Staatliches Veterinäruntersuchungsamt (CVUA), Sperlichstr. 19, 48151 Münster	(0251) 9821-0, -243	(0251) 9821-250
DGF	Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V., Postfach 900440, D-60444 Frankfurt/Main	(069) 7917-529	(069) 7917-564
Doemens	Doemens Technikum, Postfach 1325, D-82155 Gräfelfing	(089) 85805-0, -22	(089) 85805-26
LVU	Ute und Ralf Lippold, Belchenstraße 48d, D-79336 Herbolzheim	(07643) 40335	(07643) 40319
muva	muva Kempten, Postfach 20 25, D-87410 Kempten	(0831) 5290-0, -153, -133	(0831) 5290-100

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 965–966 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Bundesweite Erhebung zum mikrobiologischen Status von frischen streichfähigen Mettwürsten

Einleitung

Die Produktion frischer streichfähiger Mettwürste aus Geflügelfleisch nimmt nach Feststellung der amtlichen Lebensmittelüberwachung zu. Aufgrund verschiedener Befunde zum Vorkommen von Salmonellen in diesen Erzeugnissen hat der Ausschuß für Lebensmittelüberwachung (AfLMÜ) der Leitenden Veterinärbeamten der Länder das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) gebeten, eine bundesweite Erhebung zu dieser Problematik durchzuführen. Diese Erhebung konnte sich nicht allein auf geflügelfleischhaltige Produkte beziehen, da es keine vergleichbare Datensammlung zum Salmonellenvorkommen in Mettwürsten aus Fleisch anderer Tierarten gab. Um eine sachgerechte Bewertung der Befunde von Geflügelfleischerzeugnissen zu gewährleisten, umfaßte die Erhebung sowohl unter Verwendung von Geflügelfleisch hergestellte Erzeugnisse als auch solche, die ausschließlich aus „Rotfleisch" hergestellt worden waren. Die Erhebung wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Lebensmittelhygienischer Tierärztlicher Sachverständiger (ALTS) der Länder durchgeführt. Schließlich waren Empfehlungen für die Bewertung frischer streichfähiger Mettwürste zu prüfen.

Kenndaten

29 Untersuchungsämter beteiligten sich an der Erhebung. 1128 Datensätze aus Untersuchungen des Jahres 1995 sowie 526 Befundbögen zur Sondererhebung im Mai/Juni 1996 wurden berücksichtigt. In die Studie von 1996 gingen pH-Wert, a_w-Wert, Gehalt an D- und L-Milchsäure, Umrötungsgrad nach Möhler sowie mikrobiologische und sensorische Beschaffenheit der einzelnen Proben ein. Die Erhebung ergab, daß nach wie vor die Mehrzahl der frischen streichfähigen Mettwürste aus rotem Fleisch (Rind- und Schweinefleisch) hergestellt wird. Von den 526 Befunden wurden 403 an Rotfleisch- und 123 an Geflügelfleisch-Würsten ermittelt.

Die Produktgruppe der Rotfleisch-Mettwürste bestand zu 48,6% aus Zwiebelmettwurst, zu 14,6% aus Mettwurst, zu 7,4% aus Braunschweiger, zu 7,0% aus Teewurst, zu 5,5% aus Vesperwurst, zu 2,7% aus Frühstückswurst, zu 2,5% aus Mettwurst frisch und zu 2,2% aus Mettwurst grob; 9,5% der Erzeugnisse wurden unter dem Begriff „sonstige" zusammengefaßt. Die untersuchten Proben geflügelfleischhaltiger frischer Mettwürste verteilten sich auf folgende Produktarten: Zwiebelmettwurst 63,4%, Teewurst 12,2%, Mettwurst 9,8%, Teewurst grob 6,5%, Rügenwalder Teewurst 3,3% und sonstige 4,8%.

Ergebnisse

Die geflügelfleischhaltigen Erzeugnisse waren häufiger mit Salmonellen kontaminiert als ausschließlich aus Rotfleisch hergestellte Würste (Abb. 1). Bezogen auf

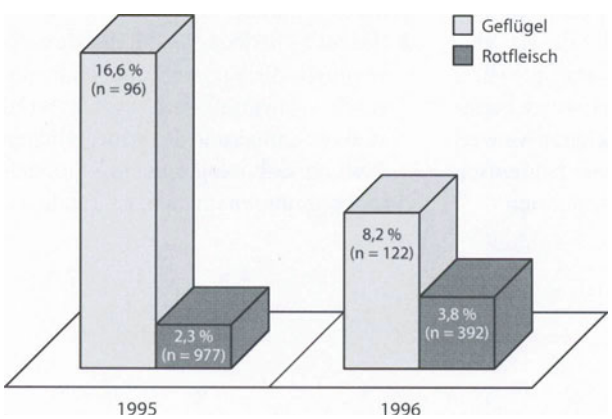


Abb. 1 ◀ **Salmonellenkontamination frischer streichfähiger Mettwürste**

Tabelle 1
Salmonellenkontaminationsgrad verschiedener Wurstsorten

Produkt/Warencode	*n*	pos	neg	%
Mett roh 071801	1	1	0	*
	7	2	5	*
Teewurst 080301	15	1	14	6,7
	27	0	27	0
Braunschweiger 080306	0	0	0	
	30	1	29	3,3
Zwiebelmettwurst 080308	77	8	69	10,3
	193	7	186	3,6
Vesperwurst 080312	0	0	0	
	22	3	19	13,6
Frühstückswurst 080316	0	0	0	
	11	2	9	18,2

** Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs wird hier kein Prozentsatz angegeben*

☐ = *Geflügel*
☐ = *Rotfleisch*

negativ waren:
Aalrauchmettwurst 080116
Mettwurst in Enden 080122
Geräucherte Bratwurst 080132
Teewurst Rügenwalder Art 080302
Teewurst grob 080303
Salami Pute 080202
Mettwurst 080305
Mettwurst grob 080307
Mettwurst einfach 080310
Mettwurst frisch 080311
Schmierwurst 080309
Pfeffersäckchen 080317

die Zahl der jeweils untersuchten Wurstarten fanden sich die höchsten Salmonella-Kontaminationsraten in aus Rotfleisch hergestellter Frühstückswurst und Vesperwurst, wobei letztere allerdings nur in einem geringen Stichprobenumfang vertreten war (Tabelle 1). Unter den Geflügelfleisch-Mettwürsten wies Zwiebelmettwurst die höchste Kontaminationsrate auf. Sowohl in Geflügel- als auch in Rotfleisch-Mettwürsten stellten die Milchsäurebildner stets den dominierenden Anteil der Mikroflora.

Salmonellen ließen sich auch in Proben mit hohen Gehalten an Milchsäurebildnern feststellen. Ebenso stellten negative Befunde bei *Enterobacteriaceae* (Keimzahlen unterhalb der Nachweisgrenze von 10^2 KbE/g) kein sicheres Ausschlußkriterium für das Vorkommen von Salmonellen dar.

Hohe Keimgehalte (Keimzahlbereich $>10^5$ kbE/g) an *Pseudomonas spp.* und *Enterobacteriaceae*, wie sie vermehrt bei Zwiebelmettwurst, Teewurst und Braunschweiger Mettwurst beobachtet wurden, sind ein sicherer Hinweis auf die Verarbeitung von hygienisch nicht einwandfreiem Rohmaterial.

Bekanntermaßen wirkt sich eine korrekte Reifung bei gleichzeitiger Verwendung von hygienisch einwandfreiem Fleisch minimierend auf ein Salmonellenvorkommen aus. In der Erhebung zeigten Salmonella-positive Proben häufiger Anzeichen einer ungenügenden Reifung und überdurchschnittlich hohe Gehalte an *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas spp.*.

Kaum eine Probe erfüllte gleichzeitig alle vom ALTS vorgeschlagenen Richtwerte. Mithin weist ein erheblicher Anteil der streichfähigen Mettwürste nicht die Kriterien einer gereiften Ware auf. Wegen der andersartigen physiologischen Beschaffenheit der Geflügelmuskulatur erscheint der Grenzwert für die Umrötung als Bewertungsparameter bei geflügelfleischhaltigen Produkten nur begrenzt geeignet.

Auf der Grundlage der Erhebung wird empfohlen,

- darauf hinzuwirken, daß die Hersteller durch die Verwendung von hygienisch einwandfreiem Rohmaterial und die Einhaltung der erforderlichen Reifungstechnologie einem Salmonellenvorkommen im fertigen Erzeugnis entgegenwirken. Es sollten nur vollständig gereifte, frische, streichfähige Mettwürste auf den Markt gebracht werden
- der Überwachung der mikrobiologisch-hygienischen Beschaffenheit von frischen streichfähigen Mettwürsten – insbesondere von geflügelfleischhaltigen Erzeugnissen – verstärkte Aufmerksamkeit zu widmen
- zur Beurteilung frischer Mettwürste die vom ALTS vorgeschlagenen Richtwerte zur Reifebewertung (z.B. pH-Wert, D-Milchsäure, Reifearoma) heranzuziehen. Da bei ausreichender Reifung unter der Voraussetzung einer hygienischen Herstellung und Verwendung einwandfreien Rohmaterials auch die Salmonellenkontamination reduziert wird, sind diese Parameter im wesentlichen auch auf geflügelfleischhaltige Erzeugnisse anzuwenden
- bei der Untersuchung stets mehrere Parameter zur Beurteilung der Rohwurstreifung heranzuziehen, da Einzelkriterien meist keine zuverlässigen Schlußfolgerungen erlauben

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 967 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BgVV

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hat auf seiner 73. Sitzung am 24. und 25. März 1999 in Karlsruhe beschlossen, die im Bundesgesundheitsblatt (1998) 41; 4: 162 veröffentlichte Stellungnahme zur Beurteilung von Lecithin-Präparaten zu überarbeiten und wie folgt neu zu fassen:

Beurteilung von Lecithin-Präparaten

Wird bei Lebensmitteln auf Lecithin hingewiesen, so muß sich die angegebene Menge auf den Phosphatidgehalt beziehen.
Der Gehalt an in Alkohol-Cyclohexan löslichen Phosphaten, berechnet als Diphosphorpentoxid, ist im allgemeinen mit dem Faktor 11,3 zu multiplizieren.
Sofern die Herkunft bzw. die Behandlung des Lecithins bekannt ist, sollte mit den entsprechenden spezifischen Faktoren gerechnet werden.
Auf moderne Analysenverfahren zur direkten Bestimmung der Phospholipide mittels HPLC wird hingewiesen.
Auf die Vorschriften der Nährwertkennzeichnungsverordnung wird verwiesen.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 968 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stoffmonographie – Pentachlorphenol

Gemeinsame Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA) zum Thema

Die Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (UBA) hat im Juni 1997 im Bundesgesundheitsblatt die Stoffmonographie „Pentachlorphenol – Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte" veröffentlicht.

Diese Publikation stieß teilweise auf Kritik z. B. bei umweltmedizinisch arbeitenden Ärzten im „Arbeitskreis der Umweltmedizinischen Beratungstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA)". Die Kommission lud Vertreter des AK UMB/UMA zu einer gemeinsamen Erörterung ein. Das zwischen der Kommission und den Vertretern des AK UMB/UMA abgestimmte Resümee wird im folgenden wiedergegeben und läßt sowohl Konsens als auch Dissens zwischen der Kommission und den Kritikern der Stoffmonographie Pentachlorphenol transparent werden.

Resümee

Konsens zwischen der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes und den Mitgliedern der AK UMB/UMA

AK UMB/UMA und HBM-Kommission stimmen darin überein, daß bei richtiger Anwendung, d.h. unter Würdigung der Anamnese, der Symptomatik und der zeitlichen Zusammenhänge, die von der Kommission herausgegebenen Werte (Referenz- und HBM-Werte) für die Praxis generell hilfreiche Orientierungen sind.

Referenzwerte sind von Werten zur gesundheitlichen Bewertung zu unterscheiden.

Der AK UMB/UMA und die HBM-Kommission halten das Human-Biomonitoring (insbesondere Serum/Blut) für geeignet, aktuelle Belastungen mit PCP zu erkennen.

Die in der Monographie vorgestellten Referenzwerte für PCP sind aufgrund des weiteren Rückgangs der Belastung überholt und werden deshalb aktualisiert. Eine entsprechende Stellungnahme der Kommission wurde kürzlich fertiggestellt und im Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz Bd 42; 7: 599–600 (1999) publiziert.

Die Durchführung weiterer Studien zum sog. Holzschutzmittelsyndrom (HSM-Syndrom) wäre wünschenswert.

Die HBM-Werte geben kein Niveau an, bis zu dem „aufgefüllt" werden kann. Bei kritischer Anwendung behindern sie Präventionsmaßnahmen nicht. Die Worte „oder umwelthygienischer" auf S. 218 des Bundesgesundheitsblattes 6/97 Abs. 2 vorletzte Zeile können mißverstanden werden und sind deshalb zu streichen, da auch unter dem HBM-I-Wert aus präventiven Gesichtspunkten gehandelt werden kann.

Dissens zwischen der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes und den Mitgliedern der AK UMB/UMA

Die unbefriedigende Datenlage zur Festlegung der HBM-Werte für PCP wird vom AK UMB/UMA und von der Kommission unterschiedlich interpretiert:

Die Vertreter des AK AMB/UMA sind der Meinung, daß die im Text der PCP-Monographie als Begründung zitierten Studien keine ein expert judgement unterstützende Aussagen zu gesundheitlichen Effekten oder Nichteffekten in der Allgemeinbevölkerung ermöglichen.

Die HBM-Kommission des Umweltbundesamtes hält auf der Grundlage aller ihr vorliegenden Erkenntnisse die Ableitung des HBM-II-Wertes als expert judgement für gerechtfertigt. Sollten neue Erkenntnisse vorliegen, die die HBM-Werte für PCP in Frage stellen oder andere Werte besser begründen, so wird die Kommission nicht zögern, diese anzuwenden und zu verwerten.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 969 © Springer-Verlag 1999

Anforderungen an Trinkwasserressourcen zum Schutz der Trinkwassergewinnung

Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Umweltbundesamtes

Der Schutz der aquatischen Lebensgemeinschaften und die Nutzung der Gewässer, z.B. für die Gewinnung von Trinkwasser, erfordern in Anbetracht bestehender anthropogener Stoffeinträge quantifizierte Vorgaben an die Gewässerqualität.

Zur Sicherstellung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung ist die Festlegung trinkwasserhygienisch duldbarer Obergrenzen für synthetische Stoffe erforderlich. Dafür werden derzeit die gültigen Trinkwassergrenzwerte als quantitative Zielvorgaben genutzt. Dies gewährleistet, daß sie bei naturnaher Aufbereitung im Trinkwasser selbst unterschritten werden. Dieser Bewertungsmaßstab gilt für Gewässer, die zur Trinkwassergewinnung genutzt werden. Da es sich bei Rohwasser um das einer Aufbereitung zugeführte Wasser handelt, kann die Einhaltung dieser Anforderung über die Rohwasserqualität kontrolliert werden.

Die Parameterliste auch der neuen EG-Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG ist – verständlicherweise – begrenzt. In der Praxis werden häufig Bewertungen von Stoffen nachgefragt, die dort nicht genannt werden.

Das Umweltbundesamt empfiehlt deshalb nach Anhörung der Trinkwasserkommission für einige wichtige synthetische Stoffe und Stoffgruppen, die nicht in der EG-Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG geregelt sind, die folgenden quantitativen Zielvorgaben als maximale Belastung von Trinkwasserressourcen:

- 0,025 µg/l *Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK's)*[1] pro Stoff außer *Benzo(a)pyren*, für das gesondert 0,010 µg/l gilt.
- 1,0 µg/l *organische Chlorverbindungen*, für die in der Trinkwasserrichtlinie pro Stoff keine Grenzwerte festgelegt sind.

Begründung dieser Zielvorgaben (Schutzgut Trinkwasserversorgung)

- PAK: *0,025 µg/l pro Stoff*
  Dieser Wert entspricht 1/4 des Grenzwertes für die Summe von 4 PAKs außer B(a)P
- Organische Chlorverbindungen: *1,0 µg/l Stoff, sofern nicht bereits in der Trinkwasserrichtlinie geregelt.*
  Dieser Wert beträgt 1/10 des Summengrenzwertes der EG-Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG für die zwei nicht genotoxischen leichtflüchtigen Chlorkohlenwasserstoffe (LHKW) Trichlorethen und Tetrachlorethen. In der aquatischen Umwelt kommen jedoch noch weitere organische Chlorverbindungen anthropogenen Ursprungs vor. Es ist zum Schutz der Trinkwasserversorgung deshalb sinnvoll, zulässige Einzelstoffwerte in Rohwässern für weitere Chlororganica aus ästhetisch-sensorischen Gründen und aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes so zu bemessen, daß der Summengrenzwert der EG-Richtlinie auch in Gegenwart von deutlich mehr als zwei chlororganischer Verbindungen eingehalten (besser: unterschritten) bleibt.

Falls aufgrund neuerer Forschung weitere Erkenntnisse vorliegen oder bei besonders häufigem Nachweis im Trinkwasser der Verdacht berechtigt ist, daß einzelne Stoffe/Stoffgruppen mit dieser „Gruppenregelung" toxikologisch nur unzureichend bewertet sind, muß eine individuelle Stoffbewertung erfolgen.

[1] • Benzo-(b)-fluoranthen
• Benzo-(k)-fluoranthen
• Benzo-(ghi)-perylen
• Inden-(1,2,3-cd)-pyren

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 970 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Einstufung wassergefährdender Stoffe

Die Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) hat auf ihrer 3. Sitzung 1999 für folgende Stoffe Wassergefährdungsklassen (WGK) festgelegt:

Umstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WKG (alt)	WGK
	Fettsäureethylhexylester (Fettsäurerest) • gesättigt, ungesättigt oder epoxidiert • mit geradzahliger unverzweigter C-Kette • und C-Zahl ≥8[49]	838	1	nwg*
7789-75-5	Calciumfluorid	804	nwg	1

Neueinstufungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
126-97-6	Monoethanolaminthioglykolat	5300	1
367-51-1	Natriumthioglykolat	2027	1
5421-46-5	Ammoniumthioglykolat	5245	1
34452-51-2	Kaliumthioglykolat	2028	1
64741-91-9	Druckfarbenöle (nicht als krebserzeugend (R 45) gekennzeichnet, Siedebeginn ≥240°C)	5350	1

Bestätigungen:

CAS-Nummer	Stoffbezeichnung	Kenn-Nummer	WGK
7722-84-1	Wasserstoffperoxid[48]	288	1

Diese Bewertungen werden dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) zur Bekanntmachung in der nächsten Fortschreibung der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vorgeschlagen.

Einsprüche und Rückfragen sind zu richten an: Geschäftsstelle der Kommission Bewertung wassergefährdender Stoffe (KBwS) im Umweltbundesamt, Schichauweg 58, D-12307 Berlin, Postanschrift: Postfach 33 00 22, D-14191 Berlin

[49] Die Bewertung bezieht sich auf Stoffe mit einem Ethylhexanolgehalt von <0,2%. Bei höheren Gehalten ist die WGK gemäß Anhang 4 der VwVwS zu ermitteln. Darüber hinaus bezieht sich die Bewertung auf den unadditivierten Stoff. Bei Zusatz von Additiven sind entsprechend den in Anhang 4 (Einstufung von Gemischen in Wassergefährdungsklassen) genannten Regeln höhere WGK möglich.

[48] Eine bestimmungsmäßige und fachgerechte Anwendung dieses Stoffes zur Trinkwasseraufbereitung, Oberflächenwassersanierung oder Abwasserbehandlung wird durch diese Einstufung nicht eingeschränkt. In der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe (VwVwS) vom 18.04.1996 der Wassergefährdungsklasse 0 (im allgemeinen nicht wassergefährdend) zugeordnet.

* nwg=nicht wassergefährdend

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 971–974 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Hepatitis C – Erkennung, Behandlung und Verhütung

Merkblatt für Ärzte

Auch nach Entdeckung der Hepatitisviren A und B und Einführung einer routinemäßigen Testung blieben viele Posttransfusionshepatitiden ursächlich ungeklärt. In Abgrenzung zu den Hepatitiden A und B wurden sie als Non-A- und Non-B-Hepatitiden bezeichnet. Mit dem Hepatitis-C-Virus konnte der wichtigste Erreger dieser Erkrankungen 1988 identifiziert werden. Die Hepatitis-C-Virusinfektionen stellen wegen ihrer relativen Häufigkeit, vor allem wegen ihres langen und zum Teil progredienten Verlaufes, ein großes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem dar.

1 Erreger

Die Identifizierung des Hepatitis-C-Virus (HCV) gelang im Jahre 1988 mit Hilfe gentechnischer Methoden. Es handelt sich hierbei um ein umhülltes, kleines RNA-Virus mit Plusstrangpolarität, das eine ausgeprägte genetische Variabilität aufweist. Entsprechend seiner Genomstruktur und -organisation sowie seiner physikochemischen Eigenschaften bildet das HCV einen eigenen Genus innerhalb der Familie der Flaviviridae.

Die Analyse der RNA-Sequenzen führte zur Eingruppierung der Isolate in Genotypen (bezeichnet mit den Ziffern 1, 2, 3...). Die Genotypen wiederum werden aufgrund genetischer Unterschiede in Subtypen (bezeichnet mit den Buchstaben a, b usw.) unterteilt. Bisher sind sechs Genotypen sowie ca. 30 Subtypen beschrieben worden.

Die Genotypen und Subtypen zeigen eine unterschiedliche geographische Verteilung. So findet man z.B. in Europa und in den USA vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3 und in Afrika Typ 4.

Unterschiede in der Virulenz der Genotypen oder Subtypen ließen sich bis heute nicht sicher nachweisen. Berichtet wird jedoch von einer ungünstigen Prognose im Zusammenhang mit dem HCV-Genotyp 1b. Gesichert hingegen ist, daß der Genotyp 1b schlechter auf eine Interferontherapie anspricht als die Genotypen 2 und 3.

2 Vorkommen/Verbreitung

HCV ist weltweit verbreitet. Ca. 1% der Weltbevölkerung ist chronisch mit HCV infiziert. Schätzungen für Europa gehen von 1,2 bis zu 5 Millionen HCV-positiven Personen aus. Bei Blutspendern in europäischen Ländern wurde eine Anti-HCV-Antikörper-Prävalenz (als Marker einer Durchseuchung) zwischen 0,23% in Skandinavien und 1,15% in Italien beschrieben. In der Bundesrepublik liegt die Durchseuchung in der Bevölkerung mindestens bei 0,4%; 84% davon sind auch Virusträger (HCV-PCR positiv). Diese Angaben entstammen einer Studie, die im Rahmen eines Bundesgesundheitssurveys 1998 am Robert Koch-Institut für die Altersgruppe zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr durchgeführt wurde. Daraus würde sich bezogen auf die Gesamtbevölkerung eine geschätzte Zahl von ca. 275 000 Virusträgern ergeben (durchseucht sind ca. 330 000). Allerdings muß man davon ausgehen, daß die Prävalenzraten tatsächlich um 0,1–0,2% höher liegen, da in dieser Studie Personen z.B. aus Justizvollzugsanstalten, Heil-und Pflegeanstalten, Krankenhäusern bzw. Altersheimen ausgeschlossen waren. Es ist auch davon auszugehen, daß Risikogruppen für eine HCV-Infektion (z.B. i.v. Drogenabhängige) nicht repräsentativ vertreten waren. Die Zahl der Neuinfektionen kann ebenfalls nur geschätzt werden, da nur Blutspender regelmäßig auf HCV untersucht werden und für andere Bevölkerungsgruppen keine ausreichenden Ergebnisse vorliegen. Das Robert Koch-Institut schätzt aufgrund der vorliegenden Daten zur Durchseuchung, daß z. Zt. pro Jahr in Deutschland ca. 5000 Neuinfektionen auftreten.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Deutschen Ärzte-Verlages, Köln, zu beziehen bei Deutscher Ärzte-Verlag, Postfach 40 02 65, 50832 Köln (nicht beim Robert Koch-Institut). Mindestabnahme 25 Exemplare. Der Bezug eines einzelnen Merkblattes ist nicht möglich, jedoch über Internet aufzurufen und auszudrucken: *http//www.aerzteverlag.de.*

3 Infektionsweg/Übertragung

Der Mensch ist für HCV der einzige natürliche Wirt. HCV ist im Blut enthalten, aber auch in anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Schweiß, Tränen, Sperma und Muttermilch) mittels hochempfindlicher Nukleinsäureamplifikationstechniken (z. B. der Polymerase-Ketten-Reaktion, PCR) nachweisbar. Gesichert ist die HCV-Übertragung auf parenteralem Wege durch das Eindringen von kontaminiertem Blut einer infizierten Person in die Blutbahn oder das Gewebe des Empfängers. Patienten, die Blut oder Blutprodukte vor 1991 (s.u.) erhalten haben, insbesondere Polytransfundierte, aber auch Hämodialyse-Patienten, haben eine signifikant höhere Prävalenz als die übrige Bevölkerung. Die Durchseuchung dieser Risikogruppen beträgt bis zu 90% bei Hämophiliepatienten, die nicht inaktivierte Blutprodukte erhalten haben, und 10 bis 40% bei Dialysepatienten. In der DDR sowie in Irland kam es Ende der 70er Jahre zur Infektion von ca. 2500 bzw. über 800 Frauen durch HCV-kontaminiertes Immunglobulin. Die Bedeutung der Bluttransfusion und anderer Blutprodukte für die HCV-Übertragung ist nach Einführung der Anti-HCV-Antikörperteste deutlich zurückgegangen. Nachdem der Antikörpertest entwickelt worden war, wurde dieser im April 1991 in Deutschland im Blutspendewesen eingeführt. Auch alle Organspender werden heute auf HCV-Antikörper getestet.

HCV-Infektionen können in der Inkubationszeit und teilweise in der Akutphase mittels Antikörper-Bestimmungsmethoden nicht erfaßt werden. Diese Zeiträume werden als „diagnostisches Fenster" bezeichnet. Sie begründen das weiterhin vorhandene Übertragungsrisiko beim Einsatz von Blut und nicht inaktivierten Blutprodukten. In Einzelfällen kann die Serokonversion bis zu neun Monate dauern.

Seit dem 1. Juli 1995 muß therapeutisch eingesetztes gefrorenes Plasma, das keinem Inaktivierungsverfahren unterzogen wird, sechs Monate quarantänegelagert werden. Nach dieser Zeit muß der Spender erneut getestet werden. Erst dann darf das gelagerte Plasma – bei negativem Ergebnis – verwendet werden. Diese Maßnahme verringert das Übertragungsrisiko durch gefrorenes Frischplasma.

Heute wird ein Restrisiko für Vollbluttransfusionen und zelluläre Blutpräparate, die nicht inaktivierbar und nicht längere Zeit lagerbar sind, von 1:20 000 bis 1:50 000 angegeben (Paul-Ehrlich-Institut). Es wird erwartet, daß die vom PEI im Jahr 1999 angeordnete Einführung der obligatorischen Testung von Blutspenden zur Herstellung von Erythrozyten- und Thrombozyten-Präparaten auf HCV-Genom mit Hilfe der Nukleinsäurenachweistechniken (z.B. NAT, PCR) das Risiko weiter vermindert.

Ein wichtiger gesicherter Übertragungsweg ist der gemeinsame Gebrauch von Spritzen und Kanülen (das sogenannte „needle sharing") unter i.v. Drogenabhängigen. Bei der Risikogruppe der i.v. Drogenabhängigen wurden Durchseuchungsraten gefunden, die bis zu 90% erreichen. Auch bei Strafgefangenen, unter denen sich ein hoher Anteil von Drogenabhängigen befindet, wurden in 12,5% Hepatitis-C-Marker nachgewiesen. Doppelinfektionen mit HCV und HIV bzw. HBV werden besonders bei i.v. Drogenkonsumenten und Hämophiliepatienten angetroffen. Umstritten ist, ob eine gleichzeitige HIV- oder HBV-Infektion den Verlauf einer Hepatitis-C-Infektion wesentlich beeinflußt.

Das Risiko einer vertikalen Übertragung der Hepatitis C von der Mutter auf das Kind ist geringer als bei einer HBV-Infektion der Mutter. Es wird mit 3 bis 5% angegeben und ist abhängig von der Viruskonzentration im mütterlichen Blut. Eine HIV-Koinfektion der Mutter scheint eine leichtere Übertragbarkeit von HCV zur Folge zu haben. Die vertikale HCV-Übertragung ist theoretisch sowohl während der Schwangerschaft als auch unter der Geburt möglich. Im Unterschied zur HIV-Infektion gibt es aber bislang keine Hinweise dafür, daß durch eine Kaiserschnittentbindung das Übertragungsrisiko reduziert werden kann. Obwohl Virus-RNA auch in Muttermilch nachgewiesen wurde, ist bisher kein Fall einer Infektion auf diesem Wege bekannt geworden, und es wird daher kein Grund gesehen, HCV-infizierten Müttern vom Stillen abzuraten.

Auch nosokomiale Übertragungen sind, wenngleich sehr selten, beobachtet worden; beispielsweise bei Operationen, Akupunktur oder zahnärztlichen Eingriffen. Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem bei immunsupprimierten Patienten. Vor allem in Krankenstationen wie onkologischen Abteilungen, pädiatrischen Stationen und Dialyseabteilungen müssen die bestehenden Hygienevorschriften genauestens eingehalten werden.

Unklar ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, welche quantitative Rolle beispielsweise Tätowierungen, Piercing oder Ohrlochstechen, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HCV-Übertragung spielen. Berichtet wurde auch von Übertragungen durch gemeinsam benutzte Naßrasierer, Nagelscheren oder Zahnbürsten.

Der sexuelle Übertragungsweg scheint für die Hepatitis C, anders als für Hepatitis B, keine wesentliche Rolle zu spielen. Jedoch konnten bei Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern höhere Raten an HCV-Markern nachgewiesen werden.

Medizinisch tätiges Personal ist berufsbedingt einer erhöhten Gefahr ausgesetzt, infiziert zu werden. In einigen wenigen Fällen wurden jedoch auch Übertragungen durch HCV-infiziertes medizinisches Personal auf Patienten bekannt. Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht bei ärztlichen Tätigkeiten und Pflegemaßnahmen mit Verletzungsgefahr.

Das Übertragungsrisiko durch einen einzigen berufsbedingten akzidentellen Nadelstich ist jedoch als sehr viel niedriger einzustufen als bei Nadelstichen mit HbsAg- oder HBeAg-positivem Blut (HCV ca. 1%, HBV 6 bis 20%). Eine postexpositionelle Prophylaxe steht bisher nicht zur Verfügung.

Die Durchseuchung mit HCV ist bei medizinischem Personal etwa doppelt so hoch wie in der übrigen Bevölkerung (0,8%). Eine regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung auf Anti-HCV-Antikörper ist ebenso angezeigt wie die regelmäßige Schulung der Beschäftigten über Maßnahmen zur Vermeidung blutübertragener Infektionen (vgl. *Epid. Bull.* 35/99, Herausgeber: Ro-

bert Koch-Institut, siehe auch *http://www.rki.de*).

Für HCV-positive Beschäftigte gibt es nach dem heutigen Wissensstand keine generelle Empfehlung zur Einschränkung ihrer Tätigkeit in Einrichtungen der Krankenversorgung. Über die Art des Einsatzes sollte in jedem einzelnen Fall durch ein Expertengremium der jeweiligen Einrichtung entschieden werden (s. *Epid.Bull.* 30/99).

Bei Verdacht auf mögliche HCV-Übertragungen auf Patienten durch bislang unerkannte Infektionsträger im medizinischen Bereich sollten den Patienten Untersuchungen zur Aufklärung einer möglichen Infektion angeboten werden. Allerdings sollte die Verhältnismäßigkeit gewahrt bleiben und retrospektive Untersuchungen nur in wirklich begründeten Fällen durchgeführt werden (*Epid. Bull.* 35/99).

In bis zu 40% aller chronischen Hepatitis-C-Fälle lassen sich keine eindeutigen Hinweise auf den Übertragungsweg feststellen („community acquired" oder sporadische Hepatitis C). Inwieweit es sich hier um bisher unbekannte Übertragungswege handelt oder um in der Anamnese nicht erfaßte Ereignisse, die vor mehreren Jahren zur Infektion geführt haben können (Tätowierung, einmaliger oder kurzzeitiger i.v. Drogenkonsum, Akupunktur, Mehrfachverwendung von Injektionskanülen bei Reihenimpfungen o.ä.), ist unklar.

4 Krankheitsbild

Die Inkubationszeit für eine Hepatitis C beträgt zwei bis 26 Wochen. Das klinische Bild der Hepatitis C kann im Prodromalstadium durch Symptome eines grippalen Infekts gekennzeichnet sein. Wegen der häufig fehlenden spezifischen Symptome wird die Diagnose oft nur aufgrund einer routinemäßigen Bestimmung der Transaminasen und der Hepatitis-C-Marker gestellt.

Bei etwa 25% der HCV-Infizierten entwickelt sich eine akute Hepatitis, wobei die akute Phase der Erkrankung zumeist recht mild verläuft. Die Diagnose einer akuten, chronischen oder abgelaufenen Hepatitis C kann nur durch eine Labordiagnostik (Nachweis spezifischer Antikörper bzw. einer Antikörper-Konversion bzw. Nachweis der HCV-RNA) gestellt werden.

Die Transaminasen liegen fast immer unter den bei Hepatitis A oder B gefundenen Werten. Etwa 75% der HCV-Infektionen verlaufen asymptomatisch. Ein Ikterus ist eher selten. Fulminante Infektionsverläufe sind die große Ausnahme. In 50 bis 80% der Erkrankungsfälle nimmt die Hepatitis C einen chronischen Verlauf. Dies ist dann anzunehmen, wenn eine Viruspersistenz von mehr als sechs Monaten gegeben ist. Meist verläuft die chronische Infektion über viele Jahre schleichend mit milder Symptomatik. Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz treten bei ca. zwei Drittel dieser Patienten auf. Ein Teil der Patienten klagt über Juckreiz und Gelenkbeschwerden.

Bei ca. 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickelt sich eine Leberzirrhose. Die Zeitdauer von der Infektion bis zum Vollbild der Zirrhose beträgt zumeist 20 bis 30 Jahre. Patienten mit HCV-induzierter Zirrhose haben ein hohes Risiko, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln.

Eine Assoziation von chronischer Hepatitis C mit vaskulitischer Purpura und gemischter Kryoglobulinämie mit membranoproliferativer Glomerulonephritis, mit Arthritis, aber auch mit Porphyria cutanea tarda ist bekannt. Patienten mit diesen Krankheitsbildern sollten auf HCV getestet werden. Ebenso ist bei HCV-Patienten auf Symptome dieser Erkrankungen zu achten.

5 Diagnostik

Die Laborbasisdiagnostik der Hepatitis-C-Infektion besteht im Nachweis spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Die Reaktivität im ELISA muß erst im zweiten serologischen Testverfahren (z.B. RIBA, Matrixtest) bestätigt werden. Bei einem Anti-HCV-positiven Befund ist eine RT/PCR angezeigt, um die Viruspersistenz zu bestätigen oder auszuschließen, sofern sich aus diesem Befund therapeutische bzw. prophylaktische Konsequenzen ergeben würden. Bei einem negativen PCR-Befund bei bestätigtem Antikörperbefund sollte die RT/PCR im Abstand von drei bis sechs Monaten wiederholt werden. Erst dann ist eine relativ verläßliche Aussage zur Chronizität der HCV-Infektion möglich.

Der Antikörpernachweis gelingt in der Regel drei bis vier Wochen nach einer HCV-Infektion; in Einzelfällen kann die Serokonversion aber auch erst nach einigen Monaten eintreten. Problematisch sind negative Ergebnisse beim Antikörpertest, sofern sie trotz erfolgter Infektion in der Inkubations- bzw. Akutphase sowie bei Patienten mit Immunsuppression (Transplantierte, HIV-Infizierte, Dialyse-Patienten) erhoben werden. In diesen Fällen läßt sich die HCV-Infektion nur durch NAT (z.B. RT/PCR) bestätigen.

Ebenso ist die Diagnose einer peripartalen Infektion beim Neugeborenen nur durch den wiederholten Nachweis von HCV-Genom durch Nukleinsäureamplifikationsteste (PCR) möglich, da mütterliche Antikörper bis zum Alter von 18 Monaten im Blut nachweisbar bleiben können.

Um die Entzündungsaktivität und den Grad der Fibrose in der Leber (z.B. vor Interferon-Therapie) beurteilen zu können, ist eine Leberbiopsie ratsam. Eine weitergehende diagnostische Abklärung hinsichtlich Koinfektionen mit anderen Hepatitisviren (A und B), alkoholtoxischer Lebererkrankungen, anderer metabolischer Lebererkrankungen sowie der Präsenz von Autoantikörpern ist zu empfehlen.

6 Prävention

Eine Schutzimpfung gegen Hepatitis C ist bisher nicht verfügbar. Der Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern im Serum bedeutet keine protektive Immunität. In etwa 80% der HCV-Antikörper-positiven Probanden ist mit der NAT HCV-Genom nachweisbar. Nicht beantwortet werden kann derzeit die Frage, inwieweit eine ausheilende Hepatitis C (kein HCV-Genom nachweisbar) eine bleibende Immunität hinterläßt.

Besondere Aufmerksamkeit muß weiterhin der Risikogruppe der i.v. Drogenabhängigen gelten. Bemühungen, das gemeinsame Benutzen von Nadeln zu verhindern, sollten ebenso fortgesetzt

werden wie die Propagierung des Kondomgebrauchs bei wechselnden Partnern. Medizinisches Personal sollte, entsprechend den Empfehlungen der „Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention", Anlage zu Ziffer 5.1 „Anforderungen der Hygiene an die Infektionsprävention bei übertragbaren Krankheiten", Vorsorge treffen für eine Vermeidung der HCV-Übertragung bei der Behandlung und Pflege von Patienten. In diesem Zusammenhang empfiehlt es sich, ähnliche Hygieneregeln zu beachten wie sie auch zur Verhütung einer HIV- oder HBV-Infektion empfohlen werden: Bei möglichem Kontakt zu virushaltigen Körperflüssigkeiten müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Mundschutz und Schutzbrille sind zu benutzen, wenn virushaltige Aerosole entstehen können. Scharfe oder spitze Gegenstände, die mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten in Berührung gekommen sind, müssen sicher entsorgt werden.

Als wichtigste präventive Maßnahme ist die Untersuchung von Blutspenden und Blutprodukten auf Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA bzw. die Verwendung virusinaktivierter Blutprodukte oder gentechnologisch hergestellter Präparate anzusehen. Blut und Blutprodukte sind erheblich sicherer geworden. Eine weitere Optimierung der Testmethoden und -strategien wird durchgeführt. Dennoch sollten zelluläre Blutprodukte wie z.B. Erythrozyten- oder Thrombozytenpräparate nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

7 Therapie

Wenn der behandelnde Arzt keine Erfahrung in der Hepatitis-C-Therapie hat, sollte er sein Vorgehen mit erfahrenen Kollegen besprechen. Derzeit gilt bei Hepatitis C die Behandlung mit Interferon-alpha (IFN) als etablierte Therapie. Eine solche Therapie ist indiziert, wenn HCV-Antikörper und Virus-RNA nachgewiesen werden können und eine chronische Hepatitis durch erhöhte Transaminasen und/oder einen entsprechenden histologischen Befund gesichert ist und keine Kontraindikationen bestehen. Bei chronischer HCV-Infektion mit normalen Transaminasen ist vorerst der Spontanverlauf zu beobachten. Es wird jedoch auch die Meinung vertreten, diese Patienten bei histologisch nachgewiesener chronischer Hepatitis oder sogar ohne Leberbiopsie mit IFN-alpha zu behandeln.

Bei der Interferon-Monotherapie kommt es jedoch nur bei 15 bis 20% der Patienten zur dauerhaften Eliminierung der Hepatitis-C-Viren aus dem Serum. Wie mehrere kontrollierte Studien zeigten, lassen sich sowohl bei Therapie-naiven Patienten als auch bei solchen, die bereits nach einer Interferon-Monotherapie nach Absetzen des Medikaments wieder einen Rückfall erlitten haben (Relapse), wesentlich höhere Erfolgsraten durch eine Kombination von IFN-alpha und Ribavirin (Nukleosidanalogon zur Hemmung der Virusreplikation) erzielen (bis zu 50%). Die Kombinationstherapie ist seit Mai 1999 von der europäischen Arzneimittelbehörde zur Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen (Intron A® und Rebetol®).

Der Erfolg einer IFN-Therapie scheint sowohl vom Genotyp als auch vom HCV-RNA-Titer abhängig zu sein. Dennoch wird zur Zeit davon ausgegangen, daß kein Faktor verläßlich den Erfolg dieser Therapie voraussagen kann. Günstige prognostische Faktoren sind niedrige HCV-RNA-Spiegel im Serum, keine Zirrhose, HCV-Genotyp 2 oder 3, kürzere Erkrankungsdauer, jüngeres Alter, normale Gamma-GT und keine Siderose. Bei über der Hälfte der IFN-behandelten Patienten treten Nebenwirkungen auf, die sich meist als grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kältegefühl bis zum Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen äußern. Diese Symptome sind dosisabhängig und treten vor allem zu Behandlungsbeginn auf. Prinzipiell kann IFN ein weites Spektrum von Nebenwirkungen auslösen. Neurologische Störungen wie Polyneuropathie, zerebrale Symptome bis zum Krampfanfall sind äußerst selten. Dennoch ist auf Frühzeichen einer Polyneuropathie zu achten, da diese Störungen kaum reversibel sind. Zunehmende Verstimmungszustände können ein Grund zur Dosisreduzierung bzw. zum Therapieabbruch sein und müssen ernst genommen werden. Gravierende chronische Gewichtsabnahme ist selten. Ein Teil der Patienten klagt über Haarausfall.

Vor Therapiebeginn sollte der Patient auf die wichtigsten Nebenwirkungen aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen werden, möglicherweise therapiebedingte Nebenwirkungen mit dem Arzt zu besprechen und die Therapie nicht selbstständig zu unterbrechen oder zu ändern. Ein gutes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient mit der Möglichkeit der offenen Aussprache ist zur Aufrechterhaltung der Compliance mit der nebenwirkungsreichen Behandlung von großer Bedeutung.

8 Desinfektion

Die sicherste Methode, HCV zu inaktivieren, ist das Erhitzen (Autoklavieren). Deshalb sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden. Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel auf der Wirkstoffbasis Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen, während zur Händedesinfektion hautverträgliche Mittel auf der Wirkstoffbasis Alkohole bzw. Aktivchlor verwendet werden sollten.

Ausführliche Informationen über geeignete Mittel und Verfahren zur Inaktivierung von Viren können der „Liste der vom Bundesgesundheitsamt geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren" (Bundesgesundhbl 6/97) bzw. der Liste der DGHM entnommen werden.

9 Gesetzliche Regelungen/ Meldepflicht und Erfassung

Jeder Erkrankungs- oder Sterbefall an Hepatitis C ist nach dem Bundes-Seuchengesetz (BSeuchG § 3 (2)13c) vom 18. Juli 1961 (in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.9.1990 BGBL 1990, 2002) dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Bis zur Novellierung des neuen Infektionsschutzgesetzes gehen Erkrankungs- und Sterbefälle an Hepatitis C in die Meldekategorie „Virushepatitis, nicht bestimmbare und übrige Formen" ein.

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 975–978 © Springer-Verlag 1999

Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Biologische Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen

Stellungnahme der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)

1 Einleitung

Als Methoden zur Transformation von Kulturpflanzenarten haben sich die indirekte Übertragung von Genkonstrukten mittels *Agrobacterium tumefaciens* und das direkte Einbringen von Genkonstrukten in Protoplasten oder Zellen bewährt. Im Einzelfall ist es möglich, daß aufgrund der speziellen Eigenschaften der jeweiligen Kulturpflanze derzeit nur die Transformation mittels *Agrobacterium tumefaciens* erfolgreich ist.

Für die direkte Transformation von Protoplasten wie auch für die Transformation mittels *Agrobacterium tumefaciens* werden die DNA-Konstrukte in der Regel zusätzlich mit Marker-Genen gekoppelt, um jeweils nach Teilschritten der Transformation diejenigen Zellen (bei der direkten Transformation von Protoplasten die Pflanzenzellen; bei der Transformation mit Hilfe von *Agrobacterium tumefaciens* zuerst *E. coli*, dann *Agrobacterium tumefaciens* und später die Pflanzenzellen) sicher und schnell identifizieren zu können, in deren Genom das DNA-Konstrukt inseriert worden ist. Als Selektionsmarker-Gene für den letzten Schritt (s.o.) sind bestimmte Antibiotika-Resistenzgene bakteriellen Ursprungs (in den meisten Fällen das *nptII*- oder das *hph*-Gen) gebräuchlich, die zusammen mit dem Ziel-Genkonstrukt in geeignete Ti-Plasmid-Vektoren inseriert werden. Bei dem Transformationsverfahren mit *Agrobacterium tumefaciens* können jedoch gelegentlich auch solche Antibiotika-Resistenzgene aus Vektorabschnitten in das pflanzliche Genom übertragen werden, welche sich außerhalb der in das Ti-Segment inserierten DNA aus Ziel-Genkonstrukt und Selektionsmarker-Gen befinden und u.U. der Bakterienselektion im ersten und zweiten Schritt (s.o.) dienten.

Auf der Grundlage von bisherigen Stellungnahmen im Einzelfall nimmt die ZKBS im folgenden allgemein Stellung zu der Frage der Biologischen Sicherheit von gentechnisch veränderten Pflanzen, in deren Genom Antibiotika-Resistenzgene vorhanden sind.

2 Antibiotika-Resistenzgene, die mittels gentechnischer Methoden in das Genom transgener Pflanzen inseriert worden sind

2.1 Antibiotika-Resistenzgene mit Selektionsmarker-Funktion

2.1.1 Das *nptII*-Gen

Das *nptII*-Gen stammt aus dem Transposon Tn5 [1] und kodiert für eine Neomycin-Phosphotransferase. Die Neomycin-Phosphotransferase ist eine Aminoglycosid-3'-Phosphotransferase des Typs II (APH(3')II), welche die ATP-abhängige Phosphorylierung der 3'-Hydroxyl-Gruppe des Aminohexose-Rings bestimmter Aminoglycosid-Antibiotika katalysiert und sie damit inaktiviert. Das Enzym zeichnet sich durch eine hohe Substratspezifität aus [2].

2.1.2. Das *hph*-Gen

Das *hph*-Gen stammt aus *Escherichia coli* und kodiert für eine Hygromycin-Phosphotransferase. Diese inaktiviert spezifisch das Antibiotikum Hygromycin durch Phosphorylierung [3]. Andere Aminoglycosid-Amincyclitol-Antibiotika wie Kanamycin oder Geneticin werden nicht umgesetzt.

2.2 Antibiotika-Resistenzgene ohne Selektionsmarker-Funktion

Das *aadA*(Strep/Spec^R)-Gen stammt aus dem Plasmid R538–1 von *Escherichia coli* und kodiert für eine Streptomycin-Adenyltransferase [4]. Tomalsky und Crosa [5] wiesen das *aadA*(Strep/Spec^R)-Gen auch auf dem Multiresistenz-Transposon Tn1331 in *Klebsiella pneumoniae* nach. Die Streptomycin-Adenyltransferase modifiziert die 3"-OH Position des Streptomycin-N-methyl-L-glucosamin-Rings bzw. eine 9-OH Position des Spectinomycins. Untersuchungen von Hollingshead und Vapnek [6] haben gezeigt, daß das *aadA*(Strep/Spec^R)-Gen

bei der Konstruktion von Vektoren verwendet werden kann.

2.2.2 Das *amp*^{r}-Gen

Das *amp*^{r}-Gen kodiert für die weit verbreitete TEM-1 β-Laktamase [7] [TEM= Thomas Edison Murphy[1]]. Etwa 35% der klinischen *E. coli*-Isolate besitzen heute eine Ampicillinresistenz [8]. Diese ist überwiegend, d.h. zu etwa 90%, durch den β-Laktamasetyp TEM-1 bedingt [9], der ebenfalls bei anderen Enterobakterien-Spezies sowie bei *Haemophilus* und bei *Neisseria gonorrhoeae* nachgewiesen wurde.

Im molekularbiologischen Sprachgebrauch wird es als *amp*^{r} oder *bla (TEM-1)* bezeichnet und liegt auf einer Reihe von Klonierungsvektoren vor (pBR322-Derivate, pUC-Serien etc.).

Dieses TEM-1-Enzym hat gegen neuere Cephalosporine nur eine sehr geringe Aktivität und ist durch β-Laktamase-Hemmer wie Clavulansäure oder Tazobactam inhibierbar. Jedoch kann bei *E. coli* eine hohe Expressionsrate Resistenzen gegen Amoxicillin/Tazobactam und gegen andere Kombinationen von β-Laktamen mit β-Laktamase-Inhibitoren hervorrufen [7].

Mutationen der β-Laktamase (z.B. TEM-30 bis TEM-41) können weiterhin dazu führen, daß die veränderten Enzyme nur schlecht durch Clavulansäure inhibierbar sind. Im Klassifizierungsschema von Bush et al. [10] wurden solche Varianten als eigene Unterklasse 2br eingeführt. Bisher wurden diese „inhibitor resistant TEM-ß-laktamases" (IRT) nur in *E. coli* und vereinzelt in *Proteus mirabilis* oder *Klebsiella* gefunden [11].

In vielen Fällen ist der Gebrauch von Ampicillin heute nur dann angezeigt, wenn zuvor die Ampicillin-Sensitivität im Test nachgewiesen ist. Jedoch wird Ampicillin bei Infektionen, z.B. mit Enterokokken oder mit *Listeria monocytogenes* weiterhin als Mittel der Wahl betrachtet.

[1] Name des Patienten, von dem das Plasmid mit dem Transposon Tn3 und dem darauf lokalisierten b-Laktamase-Gen isoliert wurde.

2.2.3 Das *nptIII*-Gen

Das *nptIII* (=*aphAIII*)-Gen stammt aus *Enterococcus faecalis* und kodiert für eine Aminoglycosid-3'-Phosphotransferase des Typs III, die nicht nur eine Resistenz gegen Kanamycin und Neomycin, sondern auch gegenüber dem Antibiotikum Amikacin und weiteren Substanzen dieser bedeutsamen Klasse verleiht.

2.2.4 Das *cm*^{R}-Gen

Das *cm*^{R}-Gen stammt aus dem Transposon Tn9 und kodiert für eine Acetyltransferase, die eine Acetyl-CoA-abhängige Acetylierung des Antibiotikums Chloramphenicol katalysiert und damit dessen antibakterielle Wirkung aufhebt [12].

2.2.5 Das *tetA*-Gen

Das *tetA*-Gen stammt aus dem Transposon Tn10 und kodiert für ein Membranprotein, das die Ausschleusung von Tetracyclinen bewirkt [13]. Die Tetracycline sind chemisch sehr nahe untereinander verwandt und leiten sich vom Naphthacen-Gerüst ab.

3 Übertragbarkeit der Antibiotika-Resistenzgene aus transgenem Pflanzenmaterial auf Mikroorganismen (Horizontaler Gentransfer)

In die Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Pflanzen sind die übertragenen Antibiotika-Resistenzgene mit einzubeziehen. Hierbei ist auch eine mögliche Übertragung der Antibiotika-Resistenzgene auf andere Organismen (z.B. Mikroorganismen) zu beachten. Ein solcher Transfer könnte z.B. im Tierpansen, im Magen-Darmtrakt von Säugern, in Silagen, in Komposten, Kläranlagen oder im Boden stattfinden. Ein Ablauf von folgenden Schritten wäre dazu erforderlich:

1) Freisetzung des Antibiotikum-Resistenzgens in intakter Form aus der Pflanzenzelle
   (Bei Freisetzung von DNA aus pflanzlichen Geweben wird diese durch pflanzeneigene Nukleasen effektiv degradiert. Auch im Pansen und Verdauungstrakt von Säugern ist ein hoher Spiegel an DNAsen vorhanden, ebenso im Boden und in anderen von Mikroorganismen besiedelten Habitaten.)
2) Aufnahme durch kompetente Bakterien
   (Die Fähigkeit, natürlicherweise freie DNA aufzunehmen, wurde erst bei relativ wenigen Bakterien beobachtet [14]. Die Aufnahme und stabile Expression von DNA im natürlichen Habitat wurde bislang bei zwei Bodenbakterienarten nachgewiesen [15, 16]. Darüber hinaus ist die Entwicklung zur DNA-Aufnahmefähigkeit unter den physiologischen Bedingungen des jeweiligen Habitats selbst bei diesen ein sehr seltenes Ereignis.)
3) Etablierung eines transformierten DNA-Fragments in der Bakterienzelle
   a) durch Integration ins Genom mittels legitimer oder illegitimer Rekombination
   b) in seltenen Fällen durch Ringschluß zu einem Plasmid, falls das transformierte DNA-Fragment die Genausstattung zur Plasmidreplikation trägt,
   (Die Bildung eines Plasmid-Replikons in einer Zelle, z.B. durch Verknüpfung der Enden des DNA-Fragmentes, könnte erfolgreich nur durch sehr seltene Ereignisse erfolgen, etwa ein illegitimes cross-over.)
4) erfolgreiche Expression des übertragenen Antibiotikum-Resistenzgens
   (Die für eine Genexpression erforderlichen Regulationsabschnitte müssen in geeigneter Anordnung vorliegen und in der neuen Wirtszelle erkannt werden.)

Das gemeinsame Eintreffen all dieser, jeweils einzeln als sehr selten eingeschätzter Ereignisse macht einen Gentransfer der Antibiotika-Resistenzgene von Pflanzen auf Bakterien sehr unwahrscheinlich [15, 17]. Nach Berechnungen von Schlüter und Potrykus [18] liegt z.B. die Wahrscheinlichkeit der Transformation von Bodenbakterien mit dem kan^r-Gen aus Ernterückständen transgener Pflanzen bei bakteriellen Rezipienten, die wie *Bacillus subtilis* ein effizientes Transformationssystem, aber keine Homologie zur aufgenommenen DNA besitzen, bei 2×10^{-11} bis $2{,}7\times10^{-17}$, und bei bakteriellen Rezipienten, die wie *Agrobacterium tumefaciens* kein effizientes Transformationssystem, aber Homolo-

gie zur aufgenommenen DNA besitzen, bei 2×10^{-14} bis $1{,}3\times10^{-21}$.

4 Bewertung der Biologischen Sicherheit der Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Bewertung der Biologischen Sicherheit der Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen ist es, die Wahrscheinlichkeit der Transformation von Boden- und Enterobakterien durch die aus dem Genom transgener Pflanzen freigesetzten Antibiotika-Resistenzgene in Relation zu sehen zu der Wahrscheinlichkeit der Übertragung solcher Antibiotika-Resistenzgene durch Konjugation von Bakterium zu Bakterium. Da (a) die Wahrscheinlichkeit der Gen-Übertragung von transgenen Pflanzen auf Bakterien auf 2×10^{-11} bis $1{,}3\times10^{-21}$ pro Bakterium geschätzt wird (siehe unter 3), jedoch die der Gen-Übertragung durch Konjugation zwischen Boden- und Enterobakterien bei 10^{-1} bis 10^{-8} pro Spenderzelle liegt [17], (b) Freisetzungsexperimente mit gentechnisch veränderten Pflanzen zeitlich und räumlich begrenzt sind und (c) gentechnisch veränderte Pflanzen aus Freisetzungsexperimenten nicht für Lebens- oder Futtermittelzwecke vorgesehen sind, stellt die ZKBS fest, daß aufgrund des Vorhandenseins der oben aufgeführten Antibiotika-Resistenzgene in gentechnisch veränderten Pflanzen, die für Freisetzungsexperimente vorgesehen sind, keine schädlichen Einwirkungen auf Leben und Gesundheit von Menschen, Tiere, Pflanzen sowie die sonstige Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge und Sachgüter (§ 1 GenTG) zu erwarten sind. Im Hinblick auf das Inverkehrbringen solcher Pflanzen wird ferner festgestellt, daß von den o.g. Antibiotika-Resistenzgenen (bzw. von deren Genprodukten) kein allergenes Potential ausgeht und daß es keine Hinweise für die Aufnahme funktionsfähiger DNA in Epithelzellen gibt [19].

4.1 Gruppeneinteilung der Antibiotika-Resistenzgene nach ihrer Verbreitung und nach dem derzeitigen Stand der therapeutischen Bedeutung der relevanten Antibiotika

Wenn überhaupt die Übertragung eines Antibiotika-Resistenzgenes aus dem Genom einer transgenen Pflanze in das eines Bakteriums eintreten sollte, müsste man dieses sehr seltene Ereignis vor dem Hintergrund der gegebenen Verbreitung des jeweiligen Antibiotikum-Resistenzgens in Boden- und Enterobakterien und in Bezug auf seine Bedeutung für den therapeutischen Einsatz der relevanten Antibiotika sehen. Aufgrund dieser beiden Bewertungskriterien werden für die o. g. Antibiotika-Resistenzgene drei Gruppen zugeordnet:

Gruppe I

Die Gruppe I enthält Antibiotika-Resistenzgene, die (a) in Boden- und Enterobakterien bereits weit verbreitet sind und (b) deren relevante Antibiotika keine oder nur geringe therapeutische Bedeutung in der Human- bzw. Veterinärmedizin besitzen, so daß davon ausgegangen werden kann, daß – wenn überhaupt – das Vorhandensein dieser Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen keine Auswirkung auf die Verbreitung dieser Antibiotika-Resistenzgene in der Umwelt zur Folge hat. Dabei handelt es sich um folgende Antibiotika-Resistenzgene:

- **nptII-Gen** • Zu den Substraten der APH(3')II-Enzyme zählen die Antibiotika Kanamycin, Neomycin, Geneticin, Butirosin, Gentamicin A und B sowie Paromomycin. Die in der Humanmedizin therapeutisch bedeutsamen Amikacin, Gentamicin (vorwiegend C_1, $C_{1\alpha}$ und C_2) und sonstige Aminoglycoside und Aminocyclitole gehören nicht zum Substrat-spektrum der APH(3')-II-Enzyme [20–22].
- **hph-Gen** • Hygromycin wird in der Humanmedizin nicht verwendet [23]; eine Kreuzresistenz mit anderen in der Humanmedizin gebräuchlichen Antibiotika besteht nicht.
- **cmR-Gen** • Chloramphenicol wird aufgrund des Risikos, aplastische Anämie hervorzurufen, humantherapeutisch heute nur noch in sehr wenigen Fällen eingesetzt und ist in der EU für die Anwendung an Tieren zur Erzeugung von Nahrungsmitteln nicht zugelassen. Chloramphenicol-resistente Mikroorganismen sind in der Umwelt weit verbreitet.

Gruppe II

Die Gruppe II enthält Antibiotika-Resistenzgene, die (a) in Mikroorganismen verbreitet sind und (b) deren relevante Antibiotika nur noch in Teilbereichen der Human- bzw. Veterinärmedizin therapeutische Anwendung finden, so daß davon ausgegangen werden kann, daß – wenn überhaupt – das Vorhandensein dieser Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen nur sehr geringe Auswirkung auf die Verbreitung dieser Antibiotika-Resistenzgene in der Umwelt zur Folge hat. Es handelt sich um folgende Antibiotika-Resistenzgene:

- **ampr-Gen** • Es ist anzunehmen, daß fast jeder Mensch, auch ohne β-Laktam-Antibiotika exponiert zu sein, im Intestinaltrakt *E. coli*-Zellen beherbergt, die das *amp*^{r}-Gen besitzen. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, daß etwa 35% aller klinischen *E. coli*-Isolate resistent gegen Ampicillin sind [8], davon wieder 90% durch TEM-1 β-Laktamasen bedingt [9]. Untersuchungen [24] zeigten auch, daß Ampicillin-Resistenzen bei *E. coli*-Isolaten von Rindern und Schweinen in etwa 74% aller Proben auftreten.
- **aadA-Gen** • Streptomycin und Spectinomycin werden nur begrenzt in der Humanmedizin eingesetzt [23], besitzen aber durchaus noch für die Behandlung der Tuberkulose (Streptomycin) oder der Gonorrhoe (Spectinomycin) nennenswerte humanmedizinische Bedeutung.

Gruppe III

Die Gruppe III enthält Antibiotika-Resistenzgene, deren relevante Antibiotika in der Humanmedizin von therapeutischer Bedeutung sind, und deshalb im Genom transgener Pflanzen – einem hohen Maß an Vorsorge folgend – vermieden werden sollten. Es handelt sich um folgende Antibiotika-Resistenzgene:

- **nptIII-Gen** • Für den Einsatz in der Humantherapie ist Amikacin ein wichtiges Reserve-Antibiotikum, dessen therapeutische Bedeutung nicht einmal potentiell durch die Verwendung des *nptIII*-Gens bei der Etablierung von gentechnisch veränderten Pflanzen geschmälert werden sollte.
- **tetA-Gen** • Tetracycline sind durch ein breites Wirkungsspektrum ausgezeichnet und sind in der Humanmedizin therapeutisch weiterhin von Bedeutung; sie werden u.a. gegen *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* und *Vibrio* eingesetzt.

4.2 Bewertung der Biologischen Sicherheit der Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen, die für Freisetzungsexperimente vorgesehen sind

Die ZKBS ist grundsätzlich der Auffassung, daß künftig bei gentechnisch veränderten Pflanzen, die für Freisetzungsexperimente vorgesehen sind, die eingeführten heterologen Gene auf diejenigen Gene beschränkt werden sollten, welche für die angestrebte Veränderung funktionell als Ziel- oder Markergene erforderlich sind.

4.3 Bewertung der Biologischen Sicherheit der Antibiotika-Resistenzgene im Genom transgener Pflanzen, die in Verkehr gebracht werden sollen

Die ZKBS ist grundsätzlich der Auffassung, daß künftig bei gentechnisch veränderten Pflanzen, die in Verkehr gebracht werden, die eingeführten heterologen Gene auf diejenigen Gene zu beschränken sind, welche für die angestrebte Veränderung funktionell als Ziel- oder Markergene erforderlich sind.

Die zukünftige Entwicklung in den Verkehr zu bringender gentechnisch veränderter Pflanzen, die für die Herstellung von Lebens- oder Futtermittel Verwendung finden sollen, muß darauf abzielen, Gene, die Resistenzen gegen therapeutisch bedeutende Antibiotikaklassen bewirken, zu vermeiden.

Literatur

1. Garfinkel DJ, Simpson RB, Ream LW, White FF, Gordon MP, Nester EW (1981) **Genetic analysis of crown gall: fine structure map of the T-DNA by site-directed mutagenesis.** Cell 27:143–153
2. Nap JP, Bijvoe J, Stiekema WJ (1992) **Biosafety of kanamycin-resistant transgenic plants.** Transgenic Res 1:239–249
3. Gritz L, Davies J (1983) **Plasmid-encoded hygromycin B resistance: the sequence of hygromycin B phosphotransferase gene and its expression in *Escherichia coli* and Saccharomyces cerevisiae.** Gene 25:179–188
4. Davis JE, Smith D (1978) **Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents.** Annu Rev Microbiol 32:469–518
5. Tomalsky ME, Crosa JH (1987) **Tn1331, a novel multiresistant transposon encoding resistance to amikacin and ampicillin in *Klebsiella pneumoniae*.** Antimicrob Agents Chemother 31:1955–1960
6. Hollingshead S, Vapnek D (1985) **Nucleotide sequence analysis of a gene encoding a streptomycin/specti-nomycin adenyltransferase.** Plasmid 13:17–30
7. Sanders C, Sanders WE (1992) **ß-Lactam resistance in gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact.** Clin Infect Dis 15:824–839
8. Kresken M, Hafner D, von Rosenstiel N (1999) **Zeitliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Mitteleuropa.** Bundesgesundheitsbl 42:17–25
9. Livermore DM (1995) **β-Lactamases in laboratory and clinical resistance.** Clinical Microbiology Reviews 8:557–584
10. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA (1995) **A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structur.** Antimicrob Agents Chemother 39:1211–1233
11. Bermudes H, Jude F, Arpin C, Quentin C, Morand A, Labia R (1997) **Characterization of inhibitor-resistant TEM (IRT) ß-lactamases in a novel strain of *Klebsiella pneumoniae*.** Antimicrob Agents Chemother 41:222
12. Proctor GN, Rownd RH (1982) **Rosanilins: indicator dyes for chloramphenicol-resistant enterobacteria containing chloramphenicol acetyltransferase.** J Bacteriol 150:1375–1382
13. Bryan LE (1984) **Antimicrobial drug resistance.** Academic Press, S 191–240
14. Lorenz MG, Wackernagel W (1994) **Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment.** Microbiol Rev 58:563–602
15. Nielsen KM, Bones AM, Smalla K, van Elsas JD (1998) **Horizontal gene transfer from transgenic plants to terrestrial bacteria – a rare event?** FEMS Microbiol Rev 22:79–103
16. Sikorski J, Graupner S, Lorenz MG, Wackernagel W (1998) **Natural genetic transformation of *Pseudomonas stutzeri* in a non-sterile soil.** Microbiology 144:569–576
17. Dröge M, Pühler A, Selbitschka W (1998) **Horizontal gene transfer as a biosafety issue: A natural phenomenon of public concern.** J Biotechnol 64:75–90
18. Schlüter K, Potrykus I (1996) **Horizontaler Gentransfer von transgenen Pflanzen zu Mikroorganismen (Bakterien und Pilzen) und seine ökologische Relevanz.** In: Schulte E, Käppeli O (Hrsg) Gentechnisch veränderte krankheits- und schädlingsresistente Nutzpflanzen. Eine Option für die Landwirtschaft? Publikation des Schwerpunktprogrammes Biotechnologie des Schweizerischen Nationalfonds, Bern, S 160–190
19. U. S. Food and Drug Administration (1998) **Guidance for industry: Use of antibiotic resistance marker genes in transgenic plants.**
20. Trieu-Cuot P, Arthur M, Courvalin P (1987) **Origin, evolution and dissemination of antibiotic resistance genes.** Microbial Sciences 4:263–266
21. Davies JE (1991) **Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes.** In: Lorian V (ed) Antibiotics in laboratory medicine. 3rd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, S 691–713
22. Simon GW, Stille W (1989) **Antibiotiktherapie in Klinik und Praxis. 8. Aufl.** Schattauer, Stuttgart New York
23. WHO (1993) **Health aspects of marker genes in genetically modified plants.** WHO/FNU/FOS/ 93.6, pp 1–12
24. BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1997) **Resistenzsituation 1995.** Deutsches Tierärzteblatt 1:84

2000

Januar

■ Hannover, 13. – 14.1.
Symposium „Immune Mechanisms in Transplantation" des Sonderforschungsbereiches 265 „Immunreaktionen und Pathomechanismen bei Organtransplantation"
Veranstalter: Medizinische Hochschule Hannover
Auskunft: Herr Dr. Hans J. Schlitt, Frau Christine Ahrendt, Tel.: (0511) 532-4209 oder -2189, Fax: (0511)532-4224/-2180, e-mail: Schlitt@tx-amb.mh-hannover.de

Berlin 14.-15.1.
DGHM-Fachgruppe Krankenhaushygiene: 4. Berliner Workshop „Nosokomiale Infektionen bei immunsupprimierten Patienten"
Themen: Ziel des Workshops ist es am 14.1., mit Hilfe von nationalen und internationalen Referenten die unterschiedlichen Schwerpunkte, die sich aufgrund der verschiedenen Ursachen der Immunsuppression und der daher unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen ergeben, darzustellen, zu analysieren und durch aktuelle Untersuchungsergebnisse zu illustrieren. Der 15.1. ist für die Präsentation von aktuellen Ausbruchuntersuchungen und Surveillance-Ergebnissen bzw. Erfahrungen bei deren Umsetzung reserviert.
Dauer des Workshops am 14.1.: 14.00-20.30 Uhr, am 15.1.: 8.00-13.00 Uhr. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 100 Personen begrenzt. Letzter Termin für die Anmeldung von Kurzvorträgen: 15.11.1999. Die Teilnehmergebühr beträgt DM 100,- (einschl. Kaffee, Tee, Imbiß).
Organisation und Anmeldung: Institut für Hygiene der Freien Universität Berlin und Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Frau Gebhardt, Heubnerweg 6, 14059 Berlin, Tel.: (030)450 61 002, Fax: (030) 450 61 900, e-mail: ursula.gebhardt @charite.de

San Francisco 30.1. - 2.2.
7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
Konferenzsekretariat: Westover Management Group Inc., 115 S. St. Asaph St., Alexandria, VA 22314, Tel.: 703-535-6862, Fax: 703-535-6899, e-mail: info@retroconference.org., Internet: www.retroconference.org

■ Braunschweig/Wolfenbüttel, 31.1.-18.2., 21.-.24.2.
Grund- und Wiederholungslehrgänge für Desinfektoren
Grund- und Wiederholungslehrgänge gem. TRGS 522 „Raumdesinfektion mit Formaldehyd"
Veranstalter: Technisches Weiterbildungszentrum Wolfenbüttel e.V. an der Fachhochschule Braunschweig/Wolfenbüttel, Am Exer 9, 38302 Wolfenbüttel
Auskunft: Herr Volker Küch, Frau Ingelore Detje, Tel.: (0 53 31)9 39-7 00, Fax: (0 53 31)9 39-7 02, e-mail: tww@fh-wolfenbuettel.de

Februar

Amsterdam 13.-16.2.
Dritte Europäische Konferenz zu Methoden und Ergebnissen psychosozialer AIDS-Forschung in Amsterdam.
Die Konferenz richtet sich an alle im AIDS-Bereich Tätigen, die in den Bereichen Forschung, Politik, Prävention und Pflege/Betreuung mit psychosozialen Aspekten konfrontiert sind. Letzter Termin für die Einreichung der Abstracts ist der 1. November 1999.
Die aktuellsten Informationen zur Konferenz finden sich auf der Website des für die Durchführung verantwortlichen AIDS Fonds oder können dort auf Anfrage bei Martin van Oostrom angefordert werden.
Postanschrift: Aids Fonds/EUCON, P.O. Box 10845, NL-1001 Amsterdam, Tel.: ++31/20/6262 669; Fax: ++31/20/6275 221, email: eucon@aidsfonds.nl; Internet: www.aidsfonds.nl.

Hamburg 21.2.
Lehrgang „Aus- und Weiterbildung zur Hygienefachkraft„
Veranstalter: Hygiene Institut Hamburg
Auskunft: Frau Bolzendahl, Hygiene Institut Hamburg, Marckmannstr. 129a, 20539 Hamburg, Tel.: (040)42837 252, Fax: (040)42837 278

■ **Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal**
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgenden Lehrgang für Schädlingsbekämpfungspersonal in Dresden:
• Desinfektorengrundlehrgang (28.2.-17.3.)

März

■ **Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal**
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgende Lehrgänge für Schädlingsbekämpfungspersonal in Dresden:
• Desinfektorenwiederholungslehrgang (6.3.-17.3.),
• Desinfektorenfortbildungslehrgang (13.3.-15.3.)

■ Bad Kissingen, 13. – 17.3., 24. – 25.3.
Grundkurs Der Hygienebeauftragte Bad Kissinger Fortbildung in Krankenhaushygiene
Veranstalter: Hygieneakademie Bad Kissingen
Auskunft und Anmeldung: Gesundheitszentrum Bad Kissingen, Sparkassenpassage 4, 97688 Bad Kissingen, Tel.: (0 971)9 75 65, Fax: (0 971) 7 85 07 64, e-mail: gesundheitszentrumfv@t-online.de

Bonn 29.-31.3.
8. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin (GHUI)
Themen: Wasserhygiene, Hygiene in privaten und öffentlichen Einrichtungen, Hygiene in Krisensituationen

■ = *neu aufgenommene Kongresse*

Auskunft: Kirsten Oltmanns, Hygiene-Institut, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287 47 77, Fax: 0228/287 48 85, e-mail: Oltmanns@mailer.meb.uni-bonn.de, Internet: www.meb.uni-bonn.de/hygiene/

April

■ **Desinfektionslehrgänge, Lehrgänge für Sterilisations- sowie Schädlingsbekämpfungspersonal**
Die Fachschule für Hygienetechnik/Desinfektorenschule Mainz veranstaltet folgenden Lehrgang für Schädlingsbekämpfungspersonal in Dresden:
• Praxislehrgang Raumdesinfektion (8.4. in Wiesbaden)

Buenos Aires, Argentinien 10.-13.4.
9th International Congress on Infectious Diseases
Site web/contact: http://isid.org/9th_congress/9congress.html

Baltimore, MD 16.-21.4.
13th International Conference on Antiviral Research
Site web/contact: http://www.isar-icar.com

Mai

Stockholm, Schweden 28.-31.5.
10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Site web/contact: http://194.71.244.12/eccmid

Juni

München 13.-17.6
Vielfalt und Einheit – Wissenschaft und Gewissen
53. Kongreß der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Organisationsbüro: Congress Project Management GmbH, Letzter Hasenpfad 61, 60598 Frankuft/Main, Tel.: (069) 609095 -31, Fax: (069) 609095-40,
e-mail: cpm.sachs.ffm@t-online.de

August

Helsinki, Finland 20.-23.8.
IV. European Chlamydia Congress – Chlamydia'2000
Auskunft: Chlamydia'2000 c/o CMS, P.O.Box 151, 00141 Helsinki, Finland; Tel.: +358 0 175 355. Fax: +358 0 170 122, e-mail: 74161.1110@Compuserve.com

September

■ Berlin, 3. – 8.9.
Biotechnology 2000 – The World Congress on Biotechnology
Veranstalter: DECHEMA e.V.
Kongreßsekretariat: Theodor-Heuss-Allee 25, 60486 Frankfurt am Main, Tel.: (069)7 56 4 235/-249, Fax: (069)7 56 41 76, e-mail: biotechnology2000@dechema.de

Toronto, Kanada 17.-20.9.
40th ICAAC
Site web/contact: http://www.asmusa.org/mtgsrc/mtgs.htm

Oktober

Glasgow, UK 22.-26.10
5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Contact: Gardiner-Caldwell Communications +44 1625 664 222

November

Hamburg 22.-25.11.
5. Deutscher Interdisziplinärer Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin DIVI
Ort: CCH-Congress Centrum Hamburg
Themen: Intensivstationsmanagement / Polytrauma / Rettungs- und Notfallmedizin / Organversagen / Infektion / Grenzen der Intensivtherapie / Transplantation
Kongreßintegriert finden auch diesmal ein Pflegesymposium und ein Rettungsdienstsymposium statt. Es werden ca. 5000 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum erwartet.
Auskunft: DIVI 2000, CCH-Congress Organisation, Postfach 30 24 80, 20308 Hamburg, Tel.: (040)3569-2247, Fax: (040)3569-2269, e-mail: divi2000@cch.de

Bundesgesundheitsbl -
Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
1999 · 42: 981 © Springer-Verlag 1999

Danksagung

Dank an die Gutachter

Im jetzt ablaufenden Jahr wurde ein Großteil der im Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz publizierten Original- und Übersichtsbeiträge einem Peer-Review-Verfahren durch normalerweise je zwei Gutachter pro Beitrag unterzogen. Die Redaktion möchte an dieser Stelle allen im folgenden aufgeführten Gutachtern für ihre Mitwirkung danken, durch die sie entscheidend zur Verbesserung und Aufrechterhaltung der Qualität dieser Zeitschrift beitragen.

Dr. Andrea Ammon, *Berlin*
Prof. Dr. Ulrich Bienzle, *Berlin*
Prof. Dr. Jochen Bockemühl, *Hamburg*
Dr. Juliane Bräunig, *Berlin*
Dr. Klaus-D. Fascher, *München*
Dr. Peter Fischer, *Berlin*
Prof. Dr. Klaus Friese, *Rostock*
Prof. Dr. Helmut Greim, *Neuherberg*
Prof. Dr. Andreas Grohmann, *Berlin*
Prof. Dr. Gerd Gross, *Rostock*
Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, *Berlin*
Prof. Dr. Lutz Gürtler, *Greifswald*
Dr. Osamah Hamouda, *Berlin*
Prof. Dr. Götz Hildebrandt, *Berlin*
Prof. Karl Honickel, *Kulmbach*
Dr. Ingeburg Horbach, *Berlin*
Prof. Dr. Christel Hülße, *Rostock*
Dr. Jens Jacob, *Berlin*
Dr. Peter Kaatsch, *Mainz*
Prof. Dr. Regine Kahl, *Düsseldorf*
Prof.Dr.Dr. Manfred Kist, *Freiburg*
Prof. Josef Kleer, *Berlin*
Prof. Dr. Josef Kösters, *Oberschleißheim*
Dr. Gottfried Kreutz, *Berlin*
Dr. Werner Lange, *Berlin*
Prof. Dr. Ernst-Martin Lemmel, *Brühl*
Dr. Sigrid Ley, *Marburg*
Dr. Juan Lopez-Pila, *Berlin*
Dr. Christian Lück, *Dresden*
Dr. Thomas Montag-Lessing, *Langen*
Prof. Dr. Bernd W. Müller, *Kiel*
Dr. Alfred Nassauer, *Berlin*
Prof. Dr. Eberhard Nieschlag, *Münster*
Wolfgang Pellnitz, *Berlin*
Prof. Dr. Eiko Petersen, *Freiburg*
Dr. Gernot Rasch, *Berlin*
Prof. Gerhard Reuter, *Berlin*
Prof. Dr. Rolf Rosenbrock, *Berlin*
Prof. Dr. Henning Rüden, *Berlin*
Prof. Dr. Dietmar Schiffmann, *Rostock*
Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt, *Hannover*
Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt, *Kiel*
Prof. Heinz-J. Schmitt, *Kiel*
Dr. Dieter Schön, *Berlin*
Prof. Dr. Eckart Schreier, *Berlin*
Dr. Ingrid Schütt-Abraham, *Berlin*
Dr. Michael Schwanig, *Langen*
Dr. Ingeborg Schwebke, *Berlin*
Prof. Dr. Hans-Jürgen Sinell, *Berlin*
Prof. Dr. Ralf Stahlmann, *Berlin*
Dr. Klaus Stark, *Berlin*
Dr. Jochen Süss, *Berlin*
Dr. Wulf Thierfelder, *Berlin*
Dr. Helmut Tschäpe, *Berlin*
Dr. Burkhard Viell, *Berlin*
Prof. Dr. Ingeborg Walter-Sack, *Heidelberg*
Dr. Caren Weilandt, *Bonn*
Dr. Gerd Wiesner, *Berlin*

Rechtseinräumung

Bundesgesundheitsblatt

In Erweiterung von § 38 Abs. 1 UrhG übertragen die Verfasser dem Springer-Verlag das ausschließliche Recht der Speicherung, Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe ihres Beitrages – einschließlich das Recht zur Übersetzung – für die Dauer des gesetzlichen Urheberrechts in gedruckter und elektronischer Form.

Autoren können einen im Springer-Verlag erschienenen Beitrag über ihre persönliche Homepage verfügbar machen, sofern die genaue Quelle und der Springer-Verlag als Copyrightinhaber angegeben sind. Außerdem werden die Autoren gebeten, eine Verknüpfung zu dem im Springer Internetservice LINK publizierten Beitrag einzufügen, die folgenden Text enthält: „Die Originalpublikation ist unter **http://link.springer.de** verfügbar. Bitte benutzen Sie die entsprechende URL und/oder den DOI für den Beitrag in LINK. Die über LINK angebotenen Beiträge werden von vielen Abstract- und Informationsdiensten, Zeitschriftenagenturen, Bibliotheksnetzwerken und Konsortien durch Indizes, Abstracts und Bibliografien erschlossen.

Die Rechtseinräumung tritt erst mit der Annahme des Beitrages in Kraft. Hiermit versichert der erstgenannte Verfasser, auch im Namen der Miturheber, daß er berechtigt ist, über die urheberrechtlichen Nutzungsrechte an dem nachfolgend genannten Beitrag zu verfügen.

Beitragstitel

Autor(en)

Datum

Unterschrift(en)

Falls gewünscht, bitte ankreuzen:

❑ Ja, ich möchte in die Autorenkartei des Springer-Verlags aufgenommen werden.

Zu ergänzen von Springer-Verlag:

Band Heft Jahr

Springer

d&p März 1999